

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y
PODOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**Seguimiento a lo largo plazo de marcadores analíticos y
radiológicos de los pacientes diabéticos con sospecha clínica
de osteomielitis tras el cierre completo de su lesión**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Aroa Tardáguila García

Director

José Luis Lázaro Martínez

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y PODOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE MARCADORES ANALÍTICOS Y
RADIOLÓGICOS DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS CON SOSPECHA CLÍNICA DE
OSTEOMIELITIS TRAS EL CIERRE COMPLETO DE SU LESIÓN

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Aroa Tardáguila García

DIRECTOR

Dr. José Luis Lázaró Martínez



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y
PODOLOGÍA

**SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE MARCADORES
ANALÍTICOS Y RADIOLÓGICOS DE LOS PACIENTES
DIABÉTICOS CON SOSPECHA CLÍNICA DE OSTEOMIELITIS
TRAS EL CIERRE COMPLETO DE SU LESIÓN**

Tesis Doctoral de:

Aroa Tardáguila García

Dirigida por:

Dr. José Luis Lázaro Martínez

Madrid, 2020



U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. Aroa Tardáguila García,
estudiante en el Programa de Doctorado Cuidados en Salud,
de la Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

Seguimiento a largo plazo de marcadores analíticos y radiológicos de los pacientes diabéticos con
sospecha clínica de osteomielitis tras el cierre completo de su lesión

y dirigida por: Prof. Dr. José Luis Lázaro Martínez

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 24 de enero de 2020

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

A mis padres ~

**“Me enseñaron que el camino del progreso
no es ni rápido ni fácil”**

Marie Curie

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría dar las gracias al Director de esta Tesis Doctoral, el Prof. Dr. José Luis Lázaró, quien desde el comienzo confi6 en mí, brindándome su apoyo y su sabiduría de forma incondicional. Gracias por transmitir una pasión única por el Pie Diabético y por la investigación, fruto de esta Tesis.

Gracias a quien ha sido Director de la Clínica Universitaria de Podología estos años, por su inmensa generosidad, el Prof. Dr. Juan Vicente Beneit.

Gracias a los miembros del Grupo Interdisciplinar de Estudio de Pie Diabético por hacer el trabajo más fácil y feliz. A Esther por enseñarme que todo llega, a Yolanda por estar siempre ahí, a Raúl y Fran por ayudarme cuando lo he necesitado y a Irene por su apoyo incondicional.

Gracias a todos los pacientes que muy amablemente han sido partícipes de esta investigación, sin ellos esta Tesis hoy no sería realidad.

Gracias a todo el personal de la Clínica Universitaria de Podología, por su colaboración en el desarrollo de esta Tesis.

Gracias a los miembros de la Biblioteca de la Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología por la ayuda recibida.

Infinitas gracias a todas las personas que me dieron ánimos cuando los necesité, a quienes me ayudaron o me ofrecieron su ayuda. Nunca lo olvidaré.

Gracias a mis padres, espero que os sintáis orgullosos de mí, mi éxito os lo debo a vosotros, por vuestro sacrificio, por vuestro apoyo y por vuestra confianza, gracias mamá, gracias papá.

Gracias a mis abuelos, Tomás y Milagros, por ser parte de mi formación y porque sé abuela que te sientes parte de mi proyecto.

Gracias a mi hermana y a Edu, por darme el mayor regalo del mundo durante la realización de esta Tesis Doctoral, mis pequeños Diego y Sofia a quienes tengo que agradecer ser mi todo, mi alegría, mi vitalidad, mi ser feliz por naturaleza, gracias pequeños, ahora tendremos más tiempo para jugar.

Gracias a mi medio yo, Jesús, si hay una persona incondicional ese eres tú, gracias por estar ahí en todo momento, por comprenderme, por escucharme, por aguantarme, por aconsejarme, por apoyarme, por creer en mí, gracias.

Gracias a mi tía Marisol por enseñarme, por ayudarme, gracias por compartir tus conocimientos conmigo y gracias a mi prima Irene, quien ha estado conmigo en los peores momentos.

Gracias en definitiva a toda mi familia y amigos, sin vosotros no hubiese sido posible.

A todos, mil millones de gracias.

ÍNDICE:

RESUMEN	21
ABSTRACT	27
1. INTRODUCCIÓN	33
1.1. DIABETES <i>MELLITUS</i>	33
1.1.1. Definición de la Diabetes <i>mellitus</i>	33
1.1.2. Prevalencia de la Diabetes <i>mellitus</i>	33
1.1.3. Incidencia de la Diabetes <i>mellitus</i>	34
1.1.4. Costes de la Diabetes <i>mellitus</i>	35
1.1.5. Clasificación de la Diabetes <i>mellitus</i>	37
1.1.6. Diagnóstico de la Diabetes <i>mellitus</i>	38
1.1.7. Complicaciones de la Diabetes <i>mellitus</i>	39
1.1.7.1. Retinopatía diabética	40
1.1.7.2. Nefropatía diabética	40
1.1.7.3. Enfermedad cardiovascular y cerebrovascular:	41
1.2. EL PIE DIABÉTICO	42
1.2.1. Definición del Pie Diabético	42
1.2.2. Prevalencia del Pie Diabético	43
1.2.3. Incidencia del Pie Diabético	43
1.2.4. Costes del Pie Diabético	43
1.2.5. Etiopatogenia del Pie Diabético	44
1.2.5.1. Neuropatía diabética	44
1.2.5.1.1. Definición de la neuropatía diabética	44
1.2.5.1.2. Epidemiología de la neuropatía diabética	45
1.2.5.1.3. Clasificación de la neuropatía diabética	46
1.2.5.1.4. Diagnóstico de la neuropatía diabética	47
1.2.5.2. Enfermedad vascular periférica	48
1.2.5.2.1. Definición de la enfermedad vascular periférica	49
1.2.5.2.2. Epidemiología de la enfermedad vascular periférica	49
1.2.5.2.3. Costes de la enfermedad vascular periférica	50
1.2.5.2.4. Clasificación de la enfermedad vascular periférica	50

1.2.5.2.5. Diagnóstico de la enfermedad vascular periférica	51
1.2.5.3. Infección	53
1.2.5.3.1. Definición de la infección	53
1.2.5.3.2. Epidemiología de la infección	53
1.2.5.3.3. Costes de la infección.....	54
1.2.5.3.4. Fisiopatología de la infección.....	55
1.2.5.3.5. Tipos de infección	56
1.2.5.3.5.1. Infección de partes blandas	56
1.2.5.3.5.2. Osteomielitis.....	56
1.2.5.3.6. Clasificación de la infección	57
1.2.5.3.7. Diagnóstico de la infección.....	61
1.2.5.3.7.1. Diagnóstico de la osteomielitis	63
1.2.5.3.7.1.1. Palpación transulcerosa de hueso	64
1.2.5.3.7.1.2. Radiología simple.....	64
1.2.5.3.7.1.3. Biomarcadores inflamatorios sanguíneos	65
1.2.5.3.7.1.4. Resonancia magnética	68
1.2.5.3.7.1.5. Otras pruebas de imagen	68
1.2.5.3.7.1.6. Microbiología	68
1.2.5.3.7.1.7. Histopatología.....	69
1.2.5.3.8. Tratamiento de la infección	70
1.2.5.3.8.1. Tratamiento de la osteomielitis:	70
1.2.5.3.8.1.1. Tratamiento médico de la osteomielitis:.....	70
1.2.5.3.8.1.2. Tratamiento quirúrgico de la osteomielitis.....	73
1.2.5.3.8.1.3. Tratamiento quirúrgico frente a tratamiento médico de la osteomielitis	76
1.2.6. Úlcera de Pie Diabético.....	77
1.2.6.1. Definición de la úlcera de Pie Diabético	77
1.2.6.2. Epidemiología de la úlcera de Pie Diabético	77
1.2.6.3. Costes de la úlcera de Pie Diabético	77
1.2.6.4. Clasificación de la úlcera de Pie Diabético	78
1.2.7. Amputación y mortalidad.....	80
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	85

3. HIPÓTESIS	89
4. OBJETIVOS	93
5. MATERIAL Y MÉTODO	97
5.1. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	97
5.1.1. Diseño del estudio	97
5.1.2. Duración del estudio.....	97
5.1.3. Población de estudio	97
5.1.4. Criterios de selección	97
5.1.4.1. Criterios de inclusión.....	98
5.1.4.2. Criterios de exclusión	98
5.1.5. Método de asignación del tratamiento de la osteomielitis	99
5.1.5.1. Tratamiento quirúrgico	99
5.1.5.2. Tratamiento médico	100
5.1.6. Cálculo del tamaño muestral	101
5.2. METODOLOGÍA Y DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:	101
5.2.1. Descripción de las variables	101
5.2.1.1. Variables dependientes	101
5.2.1.2. Variables independientes	102
5.3. MÉTODOS DE RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN	102
5.3.1. Diagnóstico de la osteomielitis	102
5.3.2. Screening neurológico	105
5.3.3. Screening vascular.....	108
5.3.4. Analítica sanguínea	110
5.3.5. Cultivo microbiológico e histopatológico	112
5.3.6. Fotografía digital.....	113
5.3.7. Cicatrización de la úlcera	114
5.3.8. Seguimiento de los pacientes	114
5.4. ABANDONO O RETIRADA DEL ESTUDIO	116
5.5. PLAN DE TRABAJO	116
5.6. ASPECTOS ÉTICOS.....	117
5.7. MEDIDAS DE RESULTADO	118

5.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	120
5.9. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA	121
6. RESULTADOS.....	129
6.1. PARÁMETROS ANALÍTICOS.....	129
6.2. SIGNOS RADIOLÓGICOS	130
6.3. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO	131
6.4. CULTIVO BASAL	132
6.5. TRATAMIENTO OSTEOMIELITIS	132
6.5.1. Tratamiento quirúrgico	133
6.5.1.1. Microbiología	133
6.5.1.1.1. Cultivo de tejido óseo intraquirúrgico	133
6.5.1.1.2. Cultivo de tejido blando intraquirúrgico	134
6.5.1.2. Histología.....	135
6.5.2. Tratamiento médico	135
6.5.2.1. Microbiología	136
6.6. VISITAS DE SEGUIMIENTO.....	136
6.6.1. Visita 1	137
6.6.2. Visita 2	139
6.6.3. Visita 3	141
6.6.4. Visita 4	143
6.7. COMPLICACIONES Y FIN PREMATURO	145
6.8. ASOCIACIÓN DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS	146
6.8.1. Parámetros analíticos asociados con un proceso de osteomielitis en relación a la presentación clínica.....	146
6.8.2. Parámetros analíticos asociados con un proceso de osteomielitis en relación a la gravedad de la infección	153
6.9. ASOCIACIÓN DE LOS SIGNOS RADIOLÓGICOS.....	154
6.9.1. Signos radiológicos asociados con un proceso de osteomielitis en relación a la presentación clínica	154
6.9.2. Signos radiológicos asociados con un proceso de osteomielitis en relación a la gravedad de la infección	160
6.10. TIEMPO DE CICATRIZACIÓN	161

6.10.1. Tiempo de cicatrización respecto a la presencia de signos clínicos de infección en un proceso de osteomielitis.....	161
6.10.2. Tiempo de cicatrización respecto a los parámetros analíticos en un proceso de osteomielitis	161
6.10.3. Tiempo de cicatrización respecto a los signos radiológicos en un proceso de osteomielitis	163
6.10.4. Tiempo de cicatrización respecto al tipo de tratamiento recibido para el manejo de la osteomielitis	164
6.11. EVENTOS DE COMPLICACIÓN.....	165
6.11.1. Los parámetros analíticos ante la aparición de un evento de complicación.....	165
6.11.2. Evaluación de los biomarcadores en la predicción de la aparición de un evento de complicación	168
6.11.3. Los signos radiológicos ante la aparición de un evento de complicación.....	186
6.11.4. Tiempo libre de evento de complicación.....	188
6.11.5. Factores de riesgo de la aparición de evento de complicación	190
7. DISCUSIÓN	197
7.1. LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	208
8. CONCLUSIONES	213
9. BIBLIOGRAFÍA.....	217
10. ANEXOS.....	241
10.1. ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	241
10.2. ANEXO 2: TABLA DE VARIABLES	249
10.3. ANEXO 3: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	263
10.4. ANEXO 4: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE	271
10.5. ANEXO 5: REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	277
10.6. ANEXO 6: APROBACIÓN CEIC	279
10.7. ANEXO 7: PUBLICACIONES.....	281

10.7.1. Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis	281
10.7.2. Correlation between Empirical Antibiotic Therapy and Bone Culture Results in Patients with Osteomyelitis	290
10.7.3. Complications associated with the approach to metatarsal head resection in diabetic foot osteomyelitis	294
10.7.4. Optimal management of diabetic foot osteomyelitis: challenges and solutions.....	300
10.7.5. Role of inflammatory markers in the healing time of diabetic foot osteomyelitis treated by surgery or antibiotics.....	312

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Datos demográficos de la muestra.	122
Tabla 2. Datos screening neurológico de la muestra.	123
Tabla 3. Datos screening vascular de la muestra.	123
Tabla 4. Valor de los parámetros analíticos de la muestra en la visita 0..	129
Tabla 5. Parámetros analíticos elevados de la muestra en la visita 0.....	130
Tabla 6. Signos radiológicos de osteomielitis de la muestra en la visita 0.	130
Tabla 7. Hueso afectado por osteomielitis en la muestra.....	131
Tabla 8. Pauta de tratamiento antibiótico empírico de la muestra.....	131
Tabla 9. Bacterias aisladas en las muestras de cultivo basal.	132
Tabla 10. Tipos de intervención quirúrgica realizadas.....	133
Tabla 11. Bacterias aisladas en las muestras de tejido óseo intraquirúrgico.	134
Tabla 12. Bacterias aisladas en las muestras de tejido blando intraquirúrgico.....	135
Tabla 13. Clasificación histopatológica de la osteomielitis.....	135
Tabla 14. Antibióticos pautados en los pacientes con tratamiento médico de la osteomielitis.	136
Tabla 15. Bacterias aisladas en las muestras de tejido de los pacientes con tratamiento médico de la osteomielitis.....	136
Tabla 16. Valor de los parámetros analíticos en la visita 1.....	137
Tabla 17. Parámetros analíticos elevados en la visita 1.....	138
Tabla 18. Hallazgos radiológicos en la visita 1.	138
Tabla 19. Tejido cicatricial presente en la visita 1.....	138
Tabla 20. Estilo de vida del paciente.	139
Tabla 21. Descarga pautada.....	139
Tabla 22. Valor de los parámetros analíticos en la visita 2.....	139
Tabla 23. Parámetros analíticos elevados en la visita 2.....	140
Tabla 24. Hallazgos radiológicos en la visita 2.	140
Tabla 25. Tejido cicatricial presente en la visita 2.....	140
Tabla 26. Eventos durante el seguimiento, visita 2.	141
Tabla 27. Valor de los parámetros analíticos en la visita 3.....	141

Tabla 28. Parámetros analíticos elevados en la visita 3.....	142
Tabla 29. Hallazgos radiológicos en la visita 3.	142
Tabla 30. Tejido cicatricial presente en la visita 3.....	142
Tabla 31. Eventos durante el seguimiento, visita 3.	143
Tabla 32. Valor de los parámetros analíticos en la visita 4.....	143
Tabla 33. Parámetros analíticos elevados en la visita 4.....	144
Tabla 34. Hallazgos radiológicos en la visita 4.	144
Tabla 35. Tejido cicatricial presente en la visita 4.....	145
Tabla 36. Eventos durante el seguimiento, visita 4.	145
Tabla 37. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Localización de la úlcera asociada a elevación de los biomarcadores sanguíneos.....	146
Tabla 38. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Afectación de falanges por osteomielitis asociada a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.	147
Tabla 39. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Afectación de metatarsianos por osteomielitis asociada a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.....	148
Tabla 40. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Afectación de otros huesos por osteomielitis asociada a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.	148
Tabla 41. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Viabilidad del lecho ulceroso asociada a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.	149
Tabla 42. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Tendón expuesto en el lecho ulceroso asociado a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.	150
Tabla 43. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Cápsula expuesta en el lecho ulceroso asociada a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.	150
Tabla 44. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Hueso expuesto en el lecho ulceroso asociado a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.	151

Tabla 45. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Granuloma en el lecho ulceroso asociado a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.	151
Tabla 46. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Tejido esfacelado en el lecho ulceroso asociado a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.	152
Tabla 47. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Tejido necrótico en el lecho ulceroso asociado a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.	152
Tabla 48. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Presencia de signos clínicos de infección asociada a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.	153
Tabla 49. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Clasificación de PEDIS asociada a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.	154
Tabla 50. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Localización de la úlcera asociada a signos radiológicos de osteomielitis.	155
Tabla 51. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Afectación de falanges por osteomielitis asociada a signos radiológicos de osteomielitis.	156
Tabla 52. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Afectación de metatarsianos por osteomielitis asociada a signos radiológicos de osteomielitis.	156
Tabla 53. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Afectación de otros huesos por osteomielitis asociada a signos radiológicos de osteomielitis.	156
Tabla 54. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Viabilidad del lecho ulceroso asociada a signos radiológicos de osteomielitis.	157
Tabla 55. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Tendón expuesto en el lecho ulceroso asociado a signos radiológicos de osteomielitis.	157

Tabla 56. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Cápsula expuesta en el lecho ulceroso asociada a signos radiológicos de osteomielitis.....	158
Tabla 57. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Hueso expuesto en el lecho ulceroso asociado a signos radiológicos de osteomielitis.	158
Tabla 58. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Granuloma en el lecho ulceroso asociado a signos radiológicos de osteomielitis.....	158
Tabla 59. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Tejido esfacelado en el lecho ulceroso asociado a signos radiológicos de osteomielitis.....	159
Tabla 60. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Tejido necrótico en el lecho ulceroso asociado a signos radiológicos de osteomielitis.	159
Tabla 61. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Presencia de signos clínicos de infección asociada a signos radiológicos de osteomielitis.	160
Tabla 62. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Clasificación de PEDIS asociada a signos radiológicos de osteomielitis.	160
Tabla 63. Prueba U-Mann Whitney para la variable tiempo de cicatrización y la presencia de signos clínicos de infección como variable de agrupación.	161
Tabla 64. Rangos. Prueba U-Mann Whitney para la variable tiempo de cicatrización y eosinófilos en diagnóstico de osteomielitis como variable de agrupación.....	162
Tabla 65. Prueba U-Mann Whitney para la variable tiempo de cicatrización y eosinófilos en diagnóstico de osteomielitis como variable de agrupación.	162
Tabla 66. Prueba U-Mann Whitney para la variable tiempo de cicatrización y biomarcadores como variable de agrupación.....	163
Tabla 67. Prueba U-Mann Whitney para la variable tiempo de cicatrización y la presencia de signos radiológicos de osteomielitis como variable de agrupación.....	164

Tabla 68. Prueba U-Mann Whitney para la variable tiempo de cicatrización y el tratamiento recibido para el manejo de la osteomielitis como variable de agrupación.....	165
Tabla 69. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Curación analítica asociada a la aparición de evento.	165
Tabla 70. Prueba U-Mann Whitney de aumento de linfocitos en la visita 1 en relación a la aparición de evento durante el seguimiento.	166
Tabla 71. Rangos. Prueba U-Mann Whitney de aumento de linfocitos en la visita 1 en relación a la presencia de evento durante el seguimiento.	166
Tabla 72. Prueba U-Mann Whitney para cada uno de los biomarcadores en relación a la presencia de evento durante el seguimiento.....	167
Tabla 73. Prueba t-student de comparación de medias de los valores de leucocitos en la visita 1 para los grupos de aparición o no de evento.	168
Tabla 74. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento durante el seguimiento.....	170
Tabla 75. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento en la visita 2.....	171
Tabla 76. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento en la visita 3.....	174
Tabla 77. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento en la visita 4.....	175
Tabla 78. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 2 asociados a la aparición de evento en la visita 2.....	177
Tabla 79. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 2 asociados a la aparición de evento en la visita 3.....	179

Tabla 80. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 2 asociados a la aparición de evento en la visita 4.....	180
Tabla 81. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 3 asociados a la aparición de evento en la visita 3.....	182
Tabla 82. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 3 asociados a la aparición de evento en la visita 4.....	184
Tabla 83. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 4 asociados a la aparición de evento en la visita 4.....	186
Tabla 84. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Curación radiológica asociada a la aparición de evento.....	188
Tabla 85. Desviación y varianza explicada por el modelo de regresión logística binaria.	192
Tabla 86. Modelo multivariante de regresión logística binaria. Factores de riesgo asociados a la aparición de evento.....	192
Tabla 87. Variables del modelo de regresión logística binaria.....	193

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fuente IDF Diabetes Atlas. 2017. Número total de adultos con DM (20-79 años).....	34
Figura 2. Fuente Atkinson MA, et al. 2014. Incidencia global de DM 1 (0-14 años) por región geográfica (100.000 habitantes/año) en 2011.....	35
Figura 3. Fuente IDF Diabetes Atlas. 2017. Gasto medio en salud por persona con DM (20-79 años).....	36
Figura 4. Fuente IDF Diabetes Atlas. 2017. Gasto medio en salud por persona con DM (20-79 años).....	37
Figura 5. Adaptado Fuente Rogers et al. 2010. Escalera hacia la amputación.....	44
Figura 6. Adaptado Fuente Norgren L, et al. 2007. Clasificación de la EVP.	51
Figura 7. Adaptado Fuente Chastain CA, et al. 2019. Fisiopatología de la infección de PD.	55
Figura 8. Adaptado Fuente Chastain CA, et al. 2019. Tipos de infección de PD.	57
Figura 9. Adaptado Fuente Aragón-Sánchez J, et al. 2011. Clasificación clínico-patológica de las infecciones del PD.	58
Figura 10. Adaptado Fuente Lipsky BA, et al. 2012. Clasificación de la Infección de PD.	59
Figura 11. Adaptado Fuente Lipsky BA, et al. 2019. Sistema de clasificación para definir la presencia y gravedad de una infección del pie en una persona con DM.....	60
Figura 12. Adaptado Fuente Lipsky BA, et al. 2006. Evaluación del paciente con DM que tiene una infección en el pie.	63
Figura 13. Adaptado Fuente Lipsky BA, et al. 2019. Características de la osteomielitis de PD en radiografía simple.	65
Figura 14. Adaptado Fuente Lázaro-Martínez JL, et al. 2019. Distribución de las tasas de remisión de la osteomielitis de PD con tratamiento antibiótico.....	71

Figura 15. Adaptado Fuente Aragón-Sánchez J, et al. 2010. Tipos de cirugía conservadora en la osteomielitis de PD.....	74
Figura 16. Adaptado Fuente Wagner FW. 1981. Clasificación de las UPD según Wagner.	78
Figura 17. Adaptado Fuente Lavery LA, et al. 1996. Clasificación de las UPD según Texas.	79
Figura 18. Adaptado Fuente Ince P, et al. 2008. Clasificación SINBAD para las UPD.....	79
Figura 19. Adaptado Fuente Barshes NR, et al. 2013. Relación superpuesta de los factores de riesgo asociados a la pérdida no traumática de la extremidad inferior en EE.UU.....	81
Figura 20. Adaptado Fuente Armstrong DG, et al. 2007. Tasas de mortalidad según patología.	82
Figura 21. Algoritmo de decisión terapéutica para tratamiento quirúrgico.	99
Figura 22. Terapia antibiótica empírica para tratamiento médico.	100
Figura 23. Imagen de signos clínicos de infección.....	103
Figura 24. Imagen del test PTB.	104
Figura 25. Imagen de las proyecciones radiográficas.	105
Figura 26. Imagen del Monofilamento de Semmes-Weinstein.....	106
Figura 27. Imagen de los 10 puntos de evaluación del Monofilamento de Semmes-Weinstein.....	106
Figura 28. Imagen del Biotensiómetro.	107
Figura 29. Imagen de los 5 puntos de evaluación del Biotensiómetro.....	107
Figura 30. Imagen de la palpación de los pulsos distales del pie.	108
Figura 31. Imagen de la evaluación del ITB mediante Doppler.	109
Figura 32. Imagen de la evaluación del IDB mediante el sistema SysToe.	109
Figura 33. Imagen de la evaluación de la perfusión de los tejidos del pie mediante TcPO2.....	110
Figura 34. Imagen de la extracción de sangre venosa.	111
Figura 35. Imagen de la toma de muestra de tejido a través de la úlcera.	112
Figura 36. Imagen de la toma de muestra de tejido durante la intervención quirúrgica.....	112

Figura 37. Imagen de la toma de muestra ósea para análisis histopatológico	113
Figura 38. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.	121
Figura 39. Gráfico de la localización de las UPD a estudio.	123
Figura 40. Gráfico del tipo de exudado de las UPD a estudio.	124
Figura 41. Gráfico del tipo de tejido del lecho de las UPD a estudio.	124
Figura 42. Gráfico del tipo de bordes de las UPD a estudio.	125
Figura 43. Gráfico de los signos clínicos de infección de las UPD a estudio.	125
Figura 44. Gráfico de los sistemas de descarga de las UPD a estudio.	126
Figura 45. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento durante el seguimiento.	169
Figura 46. Curva ROC. Valor de linfocitos en la visita 1 asociado a la aparición de evento durante el seguimiento.	169
Figura 47. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento en la visita 2.	171
Figura 48. Curva ROC . Valor de VSG en la visita 1 asociado a la aparición de evento en la visita 2.	172
Figura 49. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento en la visita 3.	173
Figura 50. Curva ROC. Valor de albúmina en la visita 1 asociado a la aparición de evento en la visita 3.	173
Figura 51. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento en la visita 4.	175
Figura 52. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 2 asociados a la aparición de evento en la visita 2.	176
Figura 53. Curva ROC. Valor de VSG en la visita 2 asociado a la aparición de evento en la visita 2.	177
Figura 54. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 2 asociados a la aparición de evento en la visita 3.	178
Figura 55. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 2 asociados a la aparición de evento en la visita 4.	179

Figura 56. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 3 asociados a la aparición de evento en la visita 3.	181
Figura 57. Curva ROC. Valor de glucemia en la visita 3 asociado a la aparición de evento en la visita 3.....	181
Figura 58. Curva ROC. Valor de PCR en la visita 3 asociado a la aparición de evento en la visita 3.....	182
Figura 59. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 3 asociados a la aparición de evento en la visita 4.	183
Figura 60. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 4 asociados a la aparición de evento en la visita 4.	185
Figura 61. Curva ROC. Valor de PCR en la visita 4 asociado a la aparición de evento en la visita 4.....	185
Figura 62. Gráfico de aparición de evento de complicación según curación radiológica.	188
Figura 63. Función de supervivencia para la aparición de evento.	189
Figura 64. Función de supervivencia para la aparición de evento entre tratamiento quirúrgico y médico.....	190
Figura 65. Curva ROC. Modelo de regresión logística binaria.....	191
Figura 66. Resumen de los factores relacionados con la aparición de eventos de complicación.....	198

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADO: antidiabético oral.

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica.

DM: Diabetes *mellitus*.

ECV: enfermedad cardiovascular.

EE.UU.: Estados Unidos.

ERC: enfermedad renal crónica.

EUR: euros.

EVP: enfermedad vascular periférica.

HbA1c: hemoglobina glicosilada.

IDB: índice dedo brazo.

IDSA: *Infectious Diseases Society of America*, Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.

IMC: índice de masa corporal.

ITB: índice tobillo brazo.

IWGDF: *International Working Group on the Diabetic Foot*, Grupo Internacional de Trabajo de Pie Diabético.

PCR: proteína C reactiva.

PCT: procalcitonina.

PD: Pie Diabético.

PNSD: polineuropatía simétrica distal.

PTB: *probe to bone*, palpación transulcerosa de hueso.

RM: resonancia magnética.

TAC: tomografía axial computarizada.

TAS: tensión arterial sistólica.

TASC II: *Trans-Atlantic Inter-Society Consensus*, Consenso de la Sociedad Transatlántica.

TcPO₂: presión transcutánea de oxígeno.

UPD: úlcera de Pie Diabético.

USD: *United States Dollars*, dólares americanos.

VSG: velocidad de sedimentación globular.

RESUMEN

RESUMEN

Introducción:

La osteomielitis de Pie Diabético representa aproximadamente el 50,0% de las infecciones de las úlceras de Pie Diabético, siendo la primera causa de amputación menor y mayor de los pacientes afectados. La amputación mayor en pacientes diabéticos se asocia a elevados costes sociosanitarios y a una tasa de mortalidad a los 2 y 5 años del 48,0% y del 68,0%, respectivamente. En la actualidad, no existe un consenso sobre los criterios diagnósticos de la osteomielitis de Pie Diabético y esto en ocasiones se traduce en un retraso terapéutico. De igual manera, la ausencia de indicadores diagnósticos y evolutivos de la osteomielitis de Pie Diabético no permite evaluar con claridad la ventaja terapéutica del tratamiento quirúrgico frente al médico. Además, aún no se han definido unos criterios claros acerca de la curación de la osteomielitis de Pie Diabético, que permitirían definir indicadores de evolución y resolución basados en marcadores analíticos y radiológicos, facilitando el tratamiento y el seguimiento de esta enfermedad, reduciendo los costes de tratamiento, las amputaciones y las tasas de mortalidad.

Objetivos:

1. Describir los parámetros analíticos relacionados con un proceso de osteomielitis de Pie Diabético, en relación a la presentación clínica.
2. Describir y jerarquizar los signos radiológicos relacionados con un proceso de osteomielitis de Pie Diabético.
3. Estudiar la relación existente entre los distintos signos radiológicos y la presentación clínica de la osteomielitis de Pie Diabético.
4. Comparar el tiempo de cicatrización en distintos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de signos clínicos de infección, al aumento o no de los parámetros analíticos, a la presencia de los distintos signos

radiológicos y de acuerdo al tratamiento recibido para el manejo de la osteomielitis.

5. Describir los criterios de curación de la osteomielitis en base a los parámetros analíticos y/o radiológicos.
6. Identificar la capacidad predictiva de los distintos parámetros analíticos y radiológicos ante la aparición de un evento de complicación.

Resultados:

Los datos obtenidos en el análisis de los 116 pacientes incluidos en el estudio muestran que existe relación entre la presentación clínica de la osteomielitis y diferentes parámetros analíticos, sin embargo no hemos encontrado relación con los diferentes signos radiológicos y la presentación clínica de la osteomielitis.

En cuanto a los tiempos de cicatrización, observamos que en presencia de niveles altos de eosinófilos se produce un aumento en el tiempo de cicatrización, pero no hemos encontrado asociación entre los tiempos de cicatrización y la presencia de signos clínicos de infección, valores elevados de otros parámetros analíticos, la presencia de los diferentes signos radiológicos de osteomielitis, ni con el tratamiento administrado para el manejo de la osteomielitis.

En el análisis hemos obtenido que valores elevados de linfocitos y albúmina son factores predictores en la aparición de evento de complicación en el seguimiento a 12 meses una vez ha cicatrizado la úlcera. La elevación de la velocidad de sedimentación globular y la no curación radiológica han supuesto factores predictores y diagnósticos ante un evento de complicación y por otro lado, la elevación de la proteína C reactiva y la glucemia han sido factores diagnósticos ya que su elevación se produce durante la aparición del evento.

La probabilidad de padecer evento de complicación en el primer mes tras la cicatrización fue del 59,5% y la mediana de supervivencia libre de evento se

estableció en 6 meses. Al realizar la comparativa de la supervivencia del tiempo libre de evento entre el tratamiento quirúrgico y médico de la osteomielitis, observamos que los datos son muy similares ($p=0,665$).

Con respecto a los factores de riesgo, hemos obtenido que la presencia de un tejido cicatricial sano reduce el riesgo de padecer complicaciones en el seguimiento y además que a menor tiempo de evolución de la Diabetes, menor probabilidad de padecer complicaciones.

Conclusiones:

1. La elevación de linfocitos, velocidad de sedimentación globular, albúmina y la presencia de alteraciones radiológicas se asociaron con el desarrollo de complicaciones durante el seguimiento de los pacientes tratados de osteomielitis de Pie Diabético.
2. Los pacientes con osteomielitis de Pie Diabético presentan alteraciones en el recuento de leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, la glucemia, la hemoglobina glicosilada y la velocidad de sedimentación globular, en el momento de su diagnóstico y en relación con la presentación clínica de la misma.
3. Los signos radiológicos compatibles con osteomielitis de Pie Diabético en sus diferentes formas de presentación clínica son: la pérdida focalizada del patrón trabecular o radiolucidez ósea, la reacción o elevación del periostio, el secuestro óseo y la pérdida de la cortical con erosión, principalmente.
4. Niveles elevados de eosinófilos se asocian con un mayor tiempo de cicatrización de las úlceras de Pie Diabético complicadas con osteomielitis.
5. La curación de la osteomielitis de Pie Diabético se asoció a los siguientes parámetros analíticos y radiológicos: la normalización de los valores de linfocitos, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, albúmina y glucemia, y la ausencia de signos radiológicos.

6. En el periodo de remisión de los pacientes con osteomielitis de Pie Diabético, los parámetros analíticos asociados a la aparición de complicaciones durante el seguimiento son: la elevación de los valores de linfocitos, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, albúmina y glucemia.
 - Los valores más altos de linfocitos y albúmina se asociaron a la aparición de evento de complicación mostrándose alterados antes de la presentación del evento.
 - Los valores más altos de velocidad de sedimentación globular se asociaron a la aparición de evento de complicación mostrándose alterados antes y durante la presentación del evento.
 - Los valores más altos de proteína C reactiva y glucemia se asociaron a la aparición de evento de complicación mostrándose alterados durante la presentación del evento.
7. La no curación radiológica en el periodo de remisión de la osteomielitis de Pie Diabético, es un factor de riesgo de desarrollo de complicaciones.
8. La aparición de complicaciones posteriores a la cicatrización en pacientes que han padecido osteomielitis de Pie Diabético son independientes al tratamiento previamente recibido.

ABSTRACT

ABSTRACT

Introduction:

Diabetic foot osteomyelitis represents approximately 50.0% of all diabetic foot ulcers infections, being the primary cause of minor and mayor amputations for patients. Mayor amputations in diabetic foot patients are associated with higher healthcare costs and mortality rates, 48.0% and 68.0% at 2 and 5 years' time, respectively. Currently, there is no consensus regarding diabetic foot osteomyelitis diagnosis criteria, occasionally resulting in therapeutic delay. Similarly, the lack of diabetic foot osteomyelitis diagnosis and evolution markers hinders the assessment of therapeutical advantages of medical versus surgical treatments. In addition, clear criteria about the cure of diabetic foot osteomyelitis are yet to be defined what would permit, in turn, to establish evolution and resolution indicators based on analytical and radiological markers. Furthermore, the establishment of clear cure criteria would facilitate the treatment and follow-up of this disease, reducing treatment costs, amputations and mortality rates.

Aims:

1. To describe the analytical parameters related to the process of diabetic foot osteomyelitis, in relation to the clinical presentation.
2. To describe and establish a hierarchy of radiological signs related to the process of diabetic foot osteomyelitis.
3. To study the relationship between the different radiological signs and the clinical presentation of diabetic foot osteomyelitis.
4. To compare the healing time in different groups according to: the presence or absence of clinical signs of infection, the variation, if observed, of analytical parameters, the presence of different

radiological signs and the treatment received for management osteomyelitis.

5. To describe the criteria for the cure of osteomyelitis based on the analytical and/or radiological parameters.
6. To identify the predictive capacity of different analytical and radiological parameters in the onset of a complication event.

Results:

The data obtained in the analysis of the 116 patients included in the study demonstrates the relationship between the clinical presentation of osteomyelitis and the different analytical parameters. However, we have not found a relationship between the clinical presentation of osteomyelitis and the different radiological signs measured in the study.

Regarding the parameters affecting the healing time for the ulcer, we have found a significant association between high levels of eosinophils and an increase in the healing time. We have found no association between healing time and presence of clinical signs of infection, high values of others analytical parameters, presence of different radiological signs of osteomyelitis and treatment administered for the management of osteomyelitis.

Regarding parameters affecting a complication event, we observe that elevated values of lymphocytes and albumin are predictive factors at 12-month follow-up once the ulcer has healed. The elevation of erythrocyte sedimentation rate and the absence of cure according to radiology have had predictive and diagnostic value in the onset of a complication event. In contrast, the elevation of C-reactive protein and blood glucose have been diagnostic factors since their elevation occurs during the occurrence of the event.

The probability of suffering a complication event in the first month after healing was 59.5%, and the median event-free survival was 6 months. When comparing the survival of the event-free time between the surgical

and medical treatment of osteomyelitis, we observed no significant differences ($p = 0.665$).

Finally, regarding the risk factors, we have established that the presence of a healthy scar tissue reduces the risk of complications in the follow-up and that the shorter evolution time of Diabetes, the lower likelihood of complications.

Conclusions:

1. The elevation of lymphocytes, erythrocyte sedimentation rate, albumin and the presence of radiological alterations were associated with the development of complications during the follow-up of patients treated for diabetic foot osteomyelitis.
2. Patients with diabetic foot osteomyelitis present alterations in the count of leukocytes, neutrophils, eosinophils, blood glucose, glycated haemoglobin and erythrocyte sedimentation rate, at the time of diagnosis compared to the standard-usual clinical presentation of the disease.
3. The main radiological signs compatible with diabetic foot osteomyelitis in its different forms of clinical presentation are: focal loss of trabecular pattern or marrow radiolucency, periosteal reaction or elevation, bone sequestration and loss of cortex with bony erosion.
4. High levels of eosinophils are associated with longer healing time of diabetic foot ulcers complicated with osteomyelitis.
5. Cure of diabetic foot osteomyelitis was associated with the following analytical and radiological parameters: normalization of lymphocyte values, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, albumin and blood glucose, and the absence of radiological signs.
6. In the remission period of the patients with diabetic foot osteomyelitis, the analytical parameters associated with the onset of complications during the follow-up are: elevation of lymphocyte values, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, albumin and blood glucose.

- Higher values of lymphocytes and albumin were associated with the onset of a complication event.
 - Higher erythrocyte sedimentation rate values were associated with the occurrence of a complication event both before and during the presentation of the event.
 - Higher values of C-reactive protein and blood glucose were associated with the occurrence of a complication event during the presentation of the event.
7. Absence of cure according to radiology is a risk factor for the development of complications during the period of remission of diabetic foot osteomyelitis.
8. The onset of complications after healing in patients who have suffered from diabetic foot osteomyelitis is independent of the treatment previously received.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Diabetes *mellitus*

1.1.1. Definición de la Diabetes *mellitus*

La Diabetes *mellitus* (DM) es un síndrome compuesto por un grupo de enfermedades metabólicas caracterizada por la presencia de hiperglucemia mantenida, resultante del defecto en la secreción de insulina pancreática, resistencia en la acción de la misma o ambos procesos. La hiperglucemia crónica, presente en la DM, se asocia con el daño a largo plazo, visible en la disfunción e insuficiencia de diversos órganos, en especial los ojos (retinopatía diabética), los riñones (nefropatía diabética), los nervios (neuropatía diabética), el corazón (cardiopatía) y los vasos sanguíneos (isquemia) (1, 2).

1.1.2. Prevalencia de la Diabetes *mellitus*

La prevalencia de la DM en adultos (20-79 años) de todo el mundo ha experimentado un aumento progresivo y exponencial desde el año 2000 hasta el año 2017, como se muestra en el Figura 1. En el año 2017, la prevalencia en adultos a nivel mundial se estimó en 8,8%, intervalo de 7,2-11,3%, y se prevé que aumente hasta un 9,9%, intervalo de 7,5-12,7%, para el año 2045. Con estas cifras el incremento estimado del número total de adultos con DM sería de 424,9 millones, intervalo de 346,4-545,4 millones en el año 2017, a 628,6 millones, intervalo de 477,0-808,7, en el año 2045 (3).

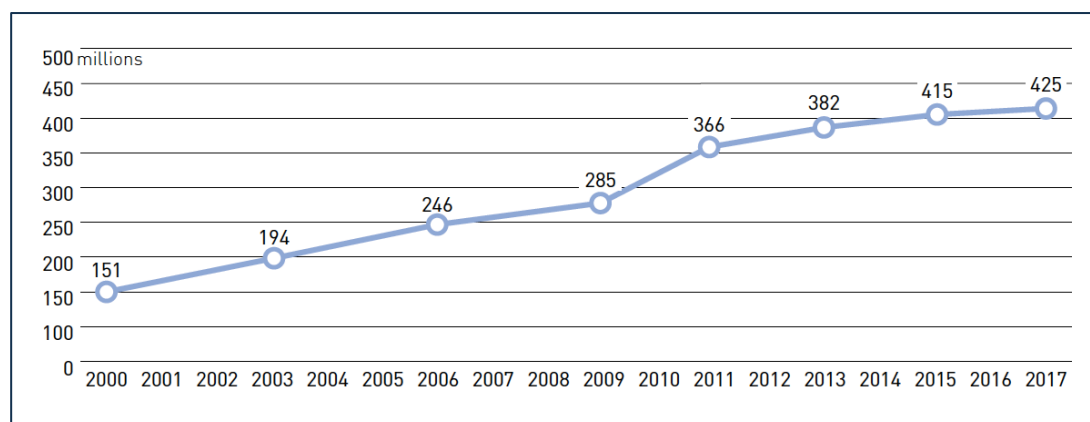


Figura 1. Fuente IDF Diabetes Atlas. 2017. Número total de adultos con DM (20-79 años).

En España, desde el año 1987 hasta el 2012, la prevalencia de la DM aumentó desde un 4,2% hasta un 7,1%, coincidiendo con el aumento de casos de obesidad (4).

1.1.3. Incidencia de la Diabetes *mellitus*

La incidencia global de la DM tipo 1 representa un enigma epidemiológico, ya que se observan amplias variaciones de la incidencia de la enfermedad entre zonas próximas en Europa y América del Norte, como se muestra en la Figura 2 (5). Su incidencia ha aumentado en todo el mundo durante varias décadas (6), en el año 2017 se estimó que 132.600 era el número de nuevos casos diagnosticados al año de DM tipo 1.

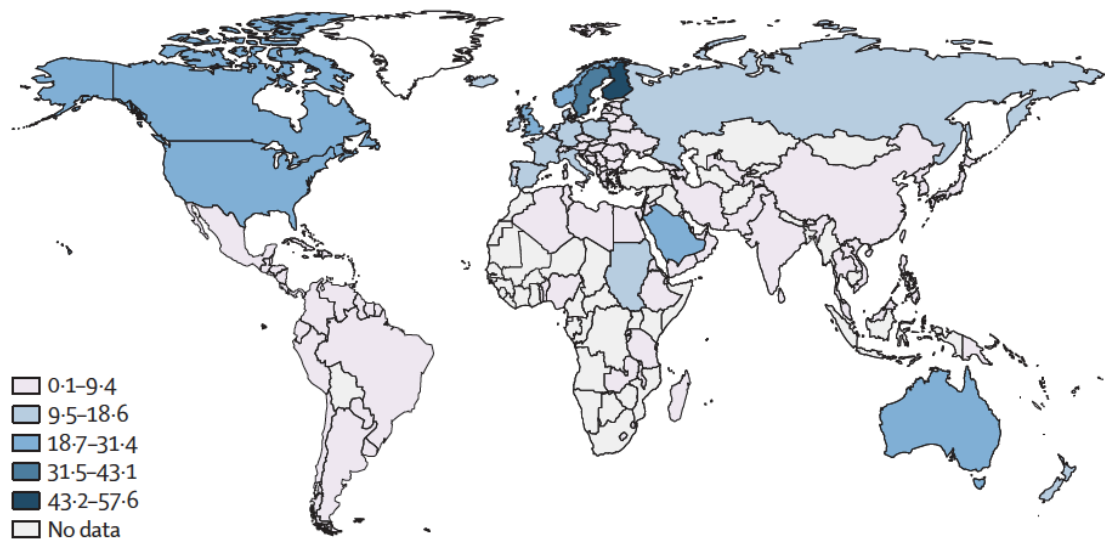


Figura 2. Fuente Atkinson MA, et al. 2014. Incidencia global de DM 1 (0-14 años) por región geográfica (100.000 habitantes/año) en 2011.

En España, la incidencia de DM 1, es de aproximadamente 17,7/100.000 habitantes menores de 14 años, con valores que oscilan desde los 7,9 a los 30-36, representando una gran variabilidad geográfica y temporal semejante a la descrita a nivel internacional (7).

La variabilidad en la incidencia de la DM 2 es el reflejo de la falta de estudios y el déficit de la estandarización metodológica de los mismos, lo que complica su comparación, por ello los datos oscilan entre 9-11 nuevos casos por cada 1.000 habitantes/año (8).

1.1.4. Costes de la Diabetes *mellitus*

La DM se asocia a altos costes económicos, reflejándose en que una persona que padece DM frente a una persona que no padece DM genera un coste de entre 2 a 3 veces superior. Los costes se pueden dividir en costes directos, 70,0% por gastos sanitarios y costes indirectos, 30,0% por pérdida de productividad, incapacidad laboral y exitus prematuro (9).

En el año 2017, se estimó que el gasto total en DM alcanzaría los 727 mil millones de dólares americanos (*United States Dollars*, USD) en pacientes de entre 20 y 79 años, lo que representó un incremento del 8,0% en comparación con 2015. Si el rango de edad se aumentaba a los 18-99 años, el gasto lo hacía de forma directa, hasta los 850 mil millones de USD. Estos datos, se estiman que continúen al alza, por lo que se proyecta un gasto en 2045 en un rango de edad de entre 20 y 79 años de 776 mil millones de USD, lo que supondría un aumento del 7,0%. Si el rango de edad se amplía a 18-99 años, el gasto se espera que alcance 958 mil millones USD (3).

En España, el coste generado por una persona que padece DM es de entre 1,5 a 3,5 veces superior a una persona que no padezca DM (10). En el año 2017, en España, el gasto medio en salud por persona con DM de entre 20 y 79 años fue de 2.000-5.000 USD, aproximadamente 1.700-4.400 euros (EUR) (Figura 3), lo que supondría un gasto total destinado a pacientes con DM de más de 10 billones de USD, aproximadamente 8,8 billones de EUR (Figura 4) (3).

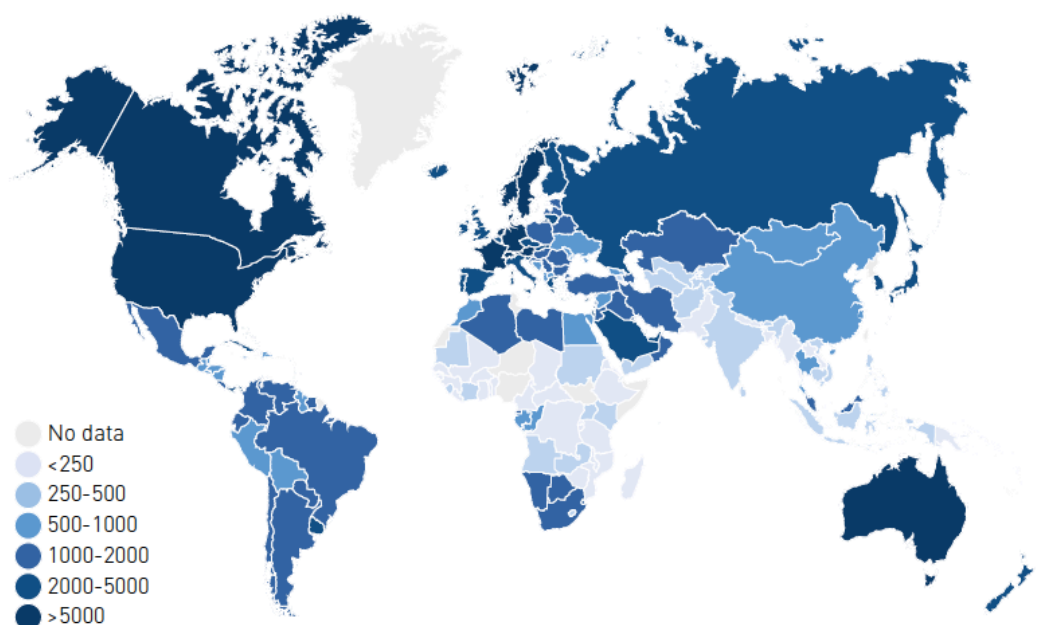


Figura 3. Fuente IDF Diabetes Atlas. 2017. Gasto medio en salud por persona con DM (20-79 años).

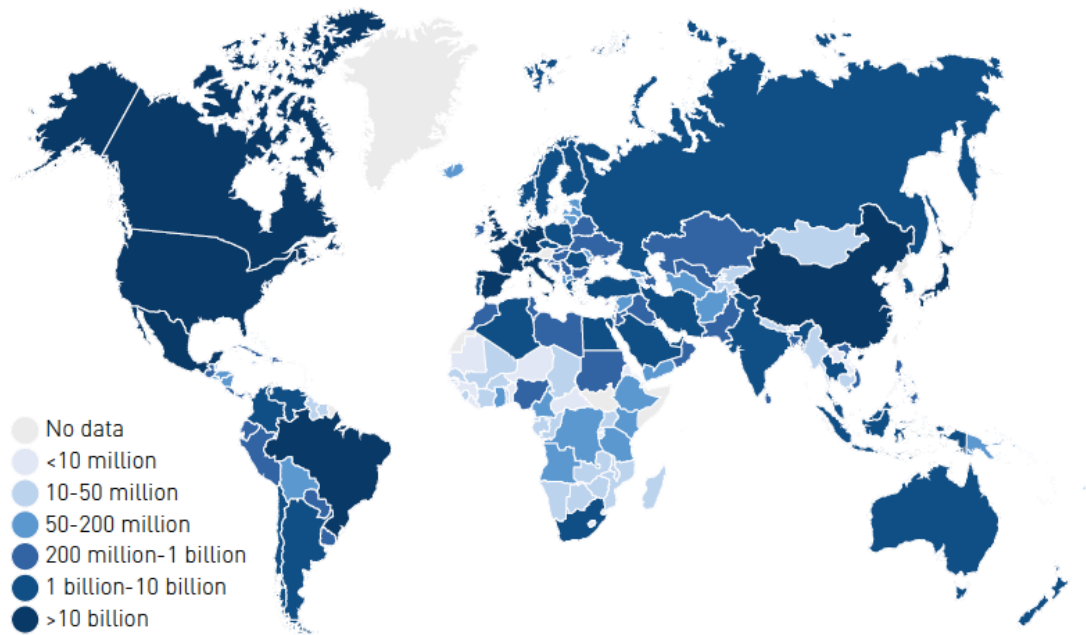


Figura 4. Fuente IDF Diabetes Atlas. 2017. Gasto medio en salud por persona con DM (20-79 años).

1.1.5. Clasificación de la Diabetes *mellitus*

La determinación de un tipo de DM, está condicionada por las circunstancias en el momento del diagnóstico de la enfermedad, y en ocasiones no es sencillo determinar un único tipo de DM. Para el personal sanitario, por lo tanto, es más importante entender la patogenia de la hiperglucemia presente en el paciente y poder así tratarla con eficacia (2).

Podemos clasificar la DM en cuatro grupos (1, 2):

- DM tipo 1: se caracteriza por una destrucción de las células pancreáticas del tipo β , que conduce a un déficit absoluto en la secreción de insulina:
 - Diabetes inmune: afecta del 5,0-10,0% de las personas con DM, se produce una destrucción autoinmune de las células tipo β , con una tasa de destrucción variable.
 - Diabetes idiopática: sólo afecta a una minoría de personas con DM tipo 1, su etiología es desconocida, los pacientes sufren

insulinopenia permanente y son propensos a la cetoacidosis, pero no hay evidencia de autoinmunidad.

- DM tipo 2: se caracteriza por la asociación de la resistencia a la insulina con un déficit relativo en la secreción de la misma. Afecta al 90,0-95,0% de las personas con DM y su etiología es multifactorial (obesidad, edad avanzada, aumento del porcentaje de grasa corporal predominante en la región abdominal, dislipidemia, baja actividad física, mujeres con antecedentes de DM gestacional, hipertensión, y predisposición genética). No es autoinmune ni se produce una destrucción de las células tipo β . Con frecuencia se infradiagnostica, lo que supone un aumento en el riesgo de desarrollar complicaciones micro y macrovasculares.
- DM gestacional: se caracteriza por su aparición concomitante al embarazo. Aproximadamente, afecta en el 7,0% (1,0-14,0%) de los embarazos, lo que supone más de 200.000 casos anuales.
- Otros tipos específicos de DM: caracterizados por el defecto genético de las células pancreáticas tipo β , por el defecto genético en la acción de la insulina, por enfermedades del páncreas exocrino, por otras causas de endocrinopatía, por medicamentos o sustancias químicas, por infecciones asociadas a la apoptosis celular de las células tipo β del páncreas, por formas poco comunes de la inmunidad mediada o por otros síndromes genéticos.

1.1.6. Diagnóstico de la Diabetes *mellitus*

La DM se puede diagnosticar según los criterios de glucosa en plasma, ya sea glucosa plasmática en ayunas, definiendo el ayuno como la no ingesta de aporte calórico durante al menos 8 horas previas a la extracción sanguínea, o el valor de la glucosa plasmática 2 horas después de una prueba de tolerancia oral con 75 g de glucosa, efectuándose el análisis con una carga equivalente a 75 g de glucosa anhidra disueltos en agua, o los criterios de hemoglobina glicosilada (HbA1c), realizándose el análisis en un laboratorio certificado y estandarizado (11):

- Glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l).
- Glucosa en plasma a las 2 horas de efectuarse el test de tolerancia oral ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).
- HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol).
- En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o una crisis hiperglucémica, una glucosa en plasma al azar ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Para los supuestos de diagnóstico anteriormente mencionados, excepto para el paciente con síntomas de hiperglucemia y una glucosa plasmática al azar, si no hay una hiperglucemia inequívoca, los resultados se deben confirmar repitiendo el análisis (11).

1.1.7. Complicaciones de la Diabetes *mellitus*

Las complicaciones de la DM se pueden dividir en complicaciones agudas y crónicas. La cetoacidosis diabética, junto con el estado hiperosmolar hiperglucémico son complicaciones metabólicas agudas de la DM que son potencialmente fatales y requieren de atención médica inmediata para un tratamiento exitoso (12). La cetoacidosis diabética es frecuente en pacientes con DM tipo 1, 20,0-30,0%, dando lugar al diagnóstico de la enfermedad (12, 13). Por el contrario el estado hiperosmolar hiperglucémico afecta a pacientes con DM tipo 2, que presentan mal control metabólico y una causa precipitante como puede ser una infección (13). La hipoglucemia, es también una complicación aguda, es la urgencia endocrina más frecuente, y se define como la concentración de glucosa plasmática <70 mg/dl, varía en función de su gravedad ya que en ocasiones el propio paciente puede manejarla pero puede ser grave y que el paciente precise ayuda especializada (14, 15).

En cuanto a las complicaciones crónicas las podemos subdividir en complicaciones microvasculares, donde se encuentra la retinopatía diabética, la nefropatía diabética y la neuropatía diabética, y las complicaciones macrovasculares, donde se encuentran la enfermedad

cardiovascular (ECV) y cerebrovascular y la Enfermedad vascular periférica (EVP) o enfermedad arterial periférica. La neuropatía diabética y la EVP contribuyen al desarrollo del Síndrome de Pie Diabético.

1.1.7.1. Retinopatía diabética

Es una complicación neurovascular altamente específica que afecta a pacientes con DM tipo 1 y tipo 2, su prevalencia está relacionada con la duración de la DM y con el control glucémico (16). Es la causa más frecuente de nuevos casos de ceguera en adultos de entre 20 y 74 años en los países en desarrollo (17).

La retinopatía diabética, comienza como una anomalía no proliferativa leve, que se caracteriza por un número mayor de microaneurismas, con la evolución, la permeabilidad vascular, la oclusión y la progresión de la retinopatía aumenta de moderada a severa, caracterizándose por el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en la retina y en la superficie posterior del vítreo, retinopatía diabética proliferativa (16).

Mediante un meta-análisis, se estableció que la prevalencia global de retinopatía diabética es del 35,4% y de la retinopatía diabética proliferativa del 7,5% (18).

1.1.7.2. Nefropatía diabética

Actualmente, denominada enfermedad renal diabética, supone la mayor carga en cuanto a las complicaciones a largo plazo de la DM, por su elevado coste y su efecto negativo diario. Además, las personas con DM y enfermedad renal crónica (ERC) tienen un inicio más temprano y mayor severidad de las complicaciones asociadas a la misma (19). Dependiendo de su severidad pueden generar entre otros, fragilidad, reducción de la calidad de vida y mortalidad prematura presente en pacientes con DM tipo 1 y 2 (20).

Puede evolucionar desde una fase inicial asintomática con presencia de microalbuminuria a fases avanzadas con proteinuria y fracaso renal, generando una insuficiencia renal irreversible (17).

Se estima que aproximadamente, un tercio de los pacientes con DM tipo 1 y la mitad de los pacientes con DM tipo 2 desarrollará ERC, definida como personas con discapacidad en la función renal o excreción urinaria elevada de albúmina o ambos (20, 21).

1.1.7.3. Enfermedad cardiovascular y cerebrovascular:

Los eventos cardiovasculares a los que se expone un paciente con DM son potencialmente mortales (enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular), suponiendo la mayor causa de morbilidad por su origen arterioesclerótico en pacientes con DM, generando por lo tanto costes directos e indirectos (22). La mortalidad representa el 44,0% de los fallecimientos en pacientes con DM tipo 1 y el 52,0% en pacientes con DM tipo 2 (23). Los factores de riesgo cardiovascular, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, ERC y albuminuria, se deben evaluar al menos sistemáticamente una vez al año, con el fin de tratar los factores de riesgo anormales que sean modificables, como es el control de la presión arterial, la reducción de lípidos en sangre o el uso de agentes antiplaquetarios (22).

Entre otros factores, la hiperglucemia y la resistencia a la insulina contribuyen significativamente a los cambios arterioescleróticos y a las complicaciones macrovasculares de la DM (23). La hiperglucemia es responsable del daño cardiovascular mediante la activación de varias vías bioquímicas importantes, incluyendo, el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno, flujo de la ruta del poliol, aumento de la formación de productos finales de glicación avanzada, aumento de la expresión del receptor de la glicación avanzada y sus ligandos activadores y la actividad excesiva de la vía de la hexosamina (23). Por otro lado, la obesidad y resistencia a la insulina, común en los pacientes con DM tipo 2,

disminuye la actividad del óxido nítrico, contribuyendo así a la disfunción endotelial y posterior arterioesclerosis. Paralelamente a los cambios arteroescleróticos, la insulina inhibe la trombosis y aumenta la fibrinólisis, y la resistencia a la insulina crea un estado protrombótico. La falta de insulina también produce acumulación de calcio en las plaquetas, lo que mejora la agregación de las plaquetas, lo que contribuye aún más al desarrollo de ECV (23).

En los últimos años, debido al mejor reconocimiento de los efectos adversos resultantes de la DM y gracias a la disponibilidad de nuevos fármacos, se ha observado mejor control de los factores de riesgo para el desarrollo de ECV en pacientes con DM, por lo que el riesgo de padecer una ECV ha disminuido significativamente (23). A pesar de ello, se estima que las personas con DM tienen 2-3 veces mayor probabilidad de desarrollar ECV que personas sin DM (3, 24).

1.2. El Pie Diabético

1.2.1. Definición del Pie Diabético

El Pie Diabético (PD), actualmente es un gran desafío global debido al aumento en la prevalencia de la DM (25) y es una importante complicación de la DM (26), definido por diferentes organismos e instituciones.

La Organización Mundial de la Salud define el PD como la “presencia de ulceración, infección y/o gangrena del pie asociada a la neuropatía diabética y diferentes grados de EVP, resultados de la interacción compleja de diferentes factores inducidos por una hiperglucemia mantenida” (27).

La Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular define el PD como una “alteración clínica de base etiopatogénica neuropática e inducida por la hiperglicemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia, y previo desencadenante traumático, produce lesión y/o ulceración del pie” (28).

El documento de consenso del Grupo Internacional de Trabajo de Pie Diabético (*International Working Group on the Diabetic Foot*, IWGDF), recientemente denominado D-Foot Internacional, define el PD como la “presencia de infección, ulceración o destrucción de tejidos profundos en el pie, motivado por la presencia de neuropatía y/o EVP de las extremidades inferiores de la persona con DM” (29).

1.2.2. Prevalencia del Pie Diabético

La prevalencia del PD, oscila entre 4,0-15,0%, siendo de las posibles complicaciones de la DM tipo 2, la principal causa de hospitalización (26). Globalmente, su promedio es del 6,4%, variando la prevalencia de un 3,0% en Oceanía a un 13,0% en América del Norte (3).

El PD es más prevalente en el sexo masculino que en el sexo femenino y en pacientes con DM tipo 2 frente a pacientes con DM tipo 1 (3, 30).

1.2.3. Incidencia del Pie Diabético

La incidencia aumenta debido al aumento en la prevalencia mundial de la DM y al aumento en la esperanza de vida de los pacientes con DM (3, 30), pero existe una carencia en cuanto a los datos exactos de la misma. Aproximadamente, el 15,0% de los pacientes con DM desarrollan PD (31).

1.2.4. Costes del Pie Diabético

Asociado al PD, existe una carga económica sustancial, además de una amplia gama de costes relacionados, ya sean directos o indirectos. En los países desarrollados, el coste en el sistema de salud por PD supone decenas de miles de dólares al año, que continúa en aumento debido al incremento en el número de pacientes con DM (31). No hay estudios que evalúen específicamente los costes en PD, dado que está codificado en diferentes complicaciones como pueden ser las úlceras de Pie Diabético (UPD) o las amputaciones (32).

1.2.5. Etiopatogenia del Pie Diabético

El proceso etiopatogénico del PD se produce por una triada consistente en: neuropatía diabética, isquemia e infección (33), lo que lleva a la aparición de una úlcera y puede desencadenar en una amputación, actualmente este proceso se denomina escalera hacia la amputación (Figura 5) (34).

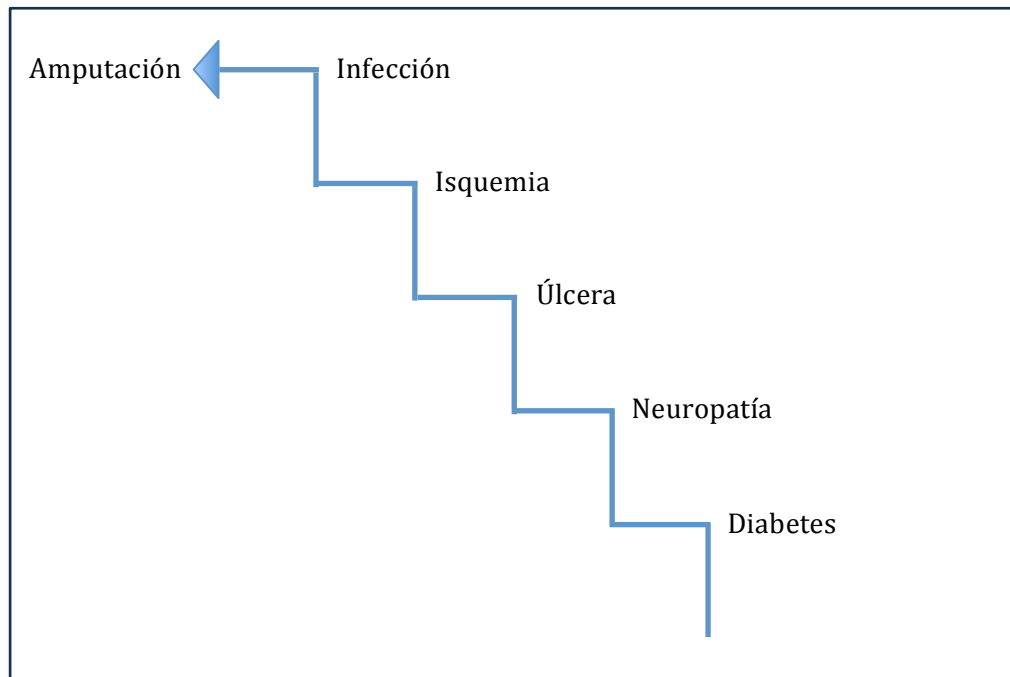


Figura 5. Adaptado Fuente Rogers et al. 2010. Escalera hacia la amputación.

1.2.5.1. Neuropatía diabética

La neuropatía diabética es considerada la complicación crónica más frecuente de la DM y supone la primera causa de úlcera en el pie (35).

1.2.5.1.1. Definición de la neuropatía diabética

Se define como la alteración de la función de los nervios periféricos que ocurre en pacientes con DM en ausencia de otras causas de neuropatía periférica (36).

1.2.5.1.2. Epidemiología de la neuropatía diabética

La neuropatía diabética es un término descriptivo que abarca un espectro de síndromes clínicos y subclínicos con diferentes distribuciones anatómicas y diferentes mecanismos patogénicos subyacentes. Se produce un daño difuso o focal en las fibras periféricas somáticas o autónomas resultante de la DM (37).

Hasta el 50,0% de las neuropatías de origen diabético, pueden ser asintomáticas (38). Es de carácter heterogéneo, dando lugar a diversas manifestaciones clínicas (17). Su forma más típica en el PD es la Polineuropatía simétrica distal (PNSD), que afecta al 75,0% de los casos de pacientes con neuropatía diabética (39, 40), 20,0% de pacientes con DM tipo 1, 10,0-15,0% de los nuevos casos diagnosticados y 50,0% de los pacientes con DM tipo 2 de más de 10 años de evolución (38).

El estudio de la epidemiología de la neuropatía diabética se ve afectada por las diferencias relacionadas con las pruebas diagnósticas y la selección de la población a estudio (41). Su prevalencia, se establece en torno al 8,0% en pacientes al inicio del diagnóstico, pero aumenta en más de un 50,0% en los casos de larga evolución (38), en pacientes hospitalizados con DM tipo 1 oscila entre el 13,0-23,0% y con DM tipo 2 entre el 18,0-75,0%; en atención primaria o población general con DM tipo 1 entre el 8,0-63,0% y con DM tipo 2 entre el 13,0-51,0%; y en pacientes con un diagnóstico reciente de DM entre el 6,0-29,0% (41). La incidencia de neuropatía diabética es de aproximadamente un 2,0% o menor, en pacientes de nuevo diagnóstico, pero estudios que evalúan pacientes con una DM establecida y de larga evolución aportan datos de incidencia de entre el 6,1-20,0% (41).

Estudios realizados en Europa, estiman el coste de la neuropatía diabética en 5.878 USD/año (42) y en Estados Unidos (EE.UU.) tanto para la neuropatía diabética como para sus comorbilidades en 10,9 mil millones de USD (43).

1.2.5.1.3. Clasificación de la neuropatía diabética

La neuropatía diabética presenta diferentes formas y la podemos clasificar en tres grupos: neuropatía difusa (PNSD y neuropatía autónoma), mononeuropatía y radiculopatía (38):

- PNSD: se produce secundaria a hiperglucemias mantenidas, debido al estrés metabólico y oxidativo del nervio. Cursa con afectación de fibra corta, fibra larga o mixta (corta y larga), siendo esta última la más común (38):
 - Neuropatía sensitiva: se produce una pérdida de la sensación de dolor, que protegía al paciente del daño tisular y de la percepción de la temperatura debido a la disfunción del nervio de fibra corta (38, 44).
 - Neuropatía motora: se produce una inestabilidad aumentando el riesgo de tropezones y caídas debido a la disfunción de fibra larga. Además, contribuye a la pérdida de musculatura pequeña, intrínseca del pie, y a un desequilibrio entre la función de la musculatura flexora y extensora (38, 44).
 - Neuropatía autonómica: se produce una disminución de la sudoración debido a la disfunción simpática periférica, predisponiendo a la ulceración en el pie, ya que los pacientes presentan una piel seca, descamativa y agrietada. Afecta a los componentes del sistema nervioso autónomo lo que puede producir alteraciones a nivel cardiovascular, gastrointestinal y urogenital. (38, 44).
- Mononeuropatía: se produce una mononeuritis múltiple con formas atípicas (38).
- Radiculopatía: o polirradiculopatía con formas atípicas (38).

Atendiendo a la clasificación de la neuropatía diabética según la longitud de las fibras nerviosas periféricas afectadas, podemos encontrar:

- Afectación de fibras largas o mielínicas (45):

- Fibras α y β : responsables del reflejo Aquileo, el tacto, la vibración y la propiocepción.
- Afectación de fibras cortas o amielínicas (45):
 - Fibras A δ : responsables de la percepción del frío.
 - Fibras C: responsables de la percepción térmica, el dolor y la función sudomotora, actuando como preganglionares y postganglionares.

1.2.5.1.4. Diagnóstico de la neuropatía diabética

La importancia del diagnóstico de la neuropatía diabética radica en su diagnóstico precoz, lo que supone un descenso en los niveles de ulceración y amputación. Las pruebas diagnósticas, están basadas en consensos y su uso está estandarizado. A pesar de ello, la evidencia de las pruebas clínicas es limitada, lo que se refleja por lo tanto en la aplicación clínica de los resultados obtenidos.

La evaluación neurológica básica, se realiza mediante una inspección y la evaluación de la sensibilidad superficial y profunda (26):

- Exploración de la sensibilidad superficial o táctil (fibras largas): se realiza mediante el Monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07 - 10 g (46, 47). Se trata de una prueba económica, fácil de usar, portátil y recomendada por las guías de práctica clínica (48). La prueba puede realizarse en diez puntos anatómicos del pie, nueve en planta, y uno en dorso, la ausencia de percepción de cuatro o más puntos se interpreta como afectación de la sensibilidad protectora del pie (49). También, pueden evaluarse únicamente tres puntos en la zona plantar del pie, correspondientes al pulpejo del hallux y a la cabeza del tercer y quinto metatarsiano, considerados como los tres puntos con mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la neuropatía periférica (46). Su sensibilidad y especificidad oscila del 0,41-0,93 y del 0,68-1,0 respectivamente, esta variación se debe a las limitaciones metodológicas de los estudios (50).

- Exploración de la sensibilidad profunda o vibrátil (fibras largas): se realiza mediante el Biotensiómetro o diapasón de Ryder-Seiffer 128Hz (51). El Biotensiómetro, es un instrumento diagnóstico que emite descargas eléctricas, calibrado en voltios, su evaluación se realiza en cinco puntos del pie y tobillo y si el paciente no percibe la vibración por debajo de 25V es indicativo de afectación de la sensibilidad vibratoria. Su sensibilidad y especificidad se establece en 0,86 y 0,83, respectivamente (52). Los resultados que se obtienen con el diapasón comparados con el Biotensiómetro demuestra que su detección de la afectación neurológica es fiable (51). Un estudio reciente, que compara ambos test con el Vibratip, un dispositivo desechable de pequeño tamaño y ligero que emite una vibración de 128Hz con el cual el paciente discrimina entre vibración y no vibración, mostró que el porcentaje de pacientes que no percibían la vibración era superior mediante la evaluación con el Vibratip 28,5%, seguido por el Biotensiómetro 21,0% y el diapasón 12,0% (53).

Otros métodos diagnósticos, incluyen la exploración de la percepción térmica (54), del reflejo miotendinoso (reflejo Aquileo) (55), de la función sudomotora (56) y de la neuropatía motora (57). El electrodiagnóstico, se desaconseja, excepto en casos en los que predominen las características atípicas o el diagnóstico no sea claro (58).

La evaluación de la neuropatía en pacientes con DM es recomendable realizarla anualmente, con el fin de estratificar al paciente de riesgo (59).

1.2.5.2. Enfermedad vascular periférica

La EVP, es multisegmentaria y generalizada, consistente en la estenosis y/u oclusión de las arterias de mediano y gran calibre, más común en extremidades inferiores. Abarca un síndrome arterial no coronario, causado por la alteración tanto estructural como funcional de la arteria aorta y de las arterias (60).

Más específicamente, la arteriopatía diabética, se trata de una patología de aparición precoz y progresión rápida, que debuta en pacientes jóvenes (61). Su diagnóstico se realiza en etapas más avanzadas, por lo que afecta a arterias más distales, en concreto vasos tibiales (62). El riesgo de padecer EVP en un paciente con DM es el cuádruple, comparado con pacientes sin DM. La EVP en pacientes con DM es una condición predominantemente de vasculopatía infrainguinal y difiere de la EVP en pacientes sin DM, en cuanto a sus características, su tratamiento y su resultado (63).

1.2.5.2.1. Definición de la enfermedad vascular periférica

La EVP, se ha definido de forma variada en la literatura, según el IWGDF, se define como cualquier enfermedad oclusiva arterial arteroesclerótica por debajo del nivel del ligamento inguinal, lo que provoca una reducción del flujo sanguíneo en la extremidad inferior (63).

El documento de consenso de la Sociedad Transatlántica (*Trans-Atlantic Inter-Society Consensus*, TASC II) (64), propone que el término de isquemia crítica de miembros inferiores debería ser utilizada para todos los pacientes con isquemia crónica con dolor en reposo, úlceras o gangrena atribuible de manera objetiva a la enfermedad oclusiva arterial. El término de isquemia crítica de miembros inferiores implica cronicidad y se debe distinguir de isquemia aguda de miembros inferiores.

1.2.5.2.2. Epidemiología de la enfermedad vascular periférica

La prevalencia de la EVP, se establece en un rango de 3,0-10,0%, aumentando estas cifras al 15,0-20,0% en pacientes con edad superior a 70 años (64). Es más común en pacientes con DM y está presente en hasta el 50,0% de los pacientes con una UPD (65, 66).

Según su distribución clínica, podemos encontrar datos de EVP manifestada como claudicación intermitente, en el 10,0-35,0% de los casos, donde se producen molestias (dolor, calambre y entumecimiento), ocasionadas por los grupos musculares de la pantorrilla que se inducen

durante la actividad y ceden en reposo. Sólo en el 1,0-2,0% de los casos, la EVP se manifiesta como isquemia crítica, que cursa con dolor constante en el antepié o dedos, agravado con la elevación y que no cesa con analgesia, o úlceras que no cicatrizan a pesar de recibir un tratamiento adecuado (67).

1.2.5.2.3. Costes de la enfermedad vascular periférica

El impacto social y económico de EVP y la isquemia crítica de miembros inferiores es considerable, el manejo de la EVP le supone al sistema nacional de salud de EE.UU. entre 10-20 mil millones de USD al año (68).

El número de procedimientos vasculares de extremidades inferiores, casi se ha duplicado en la última década, un estudio de análisis de coste en pacientes con isquemia crítica de miembro inferior realizado entre 2001-2011 obtuvo un incremento del 63,0% en cuanto a costes, aumentando de 12.560 USD de gasto en 2001 a 20.517 USD en 2011 (69).

Según el Consenso de la TASC II (64), el manejo de la EVP supone aproximadamente 10.000 USD si se realiza una angioplastia transluminal percutánea, que se incrementa a 20.000 USD si el procedimiento falla. Se estiman costes de 20.000 USD si se realiza un bypass, que se incrementa a 40.000 USD si requiere revisión. Si finalmente el paciente requiere una amputación, supone un coste de 40.000 USD, a lo que añadir la rehabilitación supondría más del doble de gasto sanitario.

1.2.5.2.4. Clasificación de la enfermedad vascular periférica

La EVP puede clasificarse según los estadios de Fontaine y según las categorías de Rutherford (Figura 6) (64), que son los sistemas de clasificación más utilizados para calificar el nivel de EVP (68).

Fontaine		Rutherford		
Estadio	Clínica	Grado	Categoría	Clínica
I	Asintomático	0	0	Asintomático
Ila	Claudicación leve	I	1	Claudicación leve
Ilb	Claudicación moderada a severa	I	2	Claudicación moderada
		I	3	Claudicación severa
III	Dolor isquémico en reposo	II	4	Dolor isquémico en reposo
IV	Úlceración o gangrena	III	5	Baja pérdida de tejido
		III	6	Importante pérdida de tejido

Figura 6. Adaptado Fuente Norgren L, et al. 2007. Clasificación de la EVP.

1.2.5.2.5. Diagnóstico de la enfermedad vascular periférica

El diagnóstico de la EVP es un desafío en los pacientes con DM, ya que con frecuencia carecen de sintomatología típica, como es la claudicación intermitente o el dolor en reposo, incluso, la pérdida grave de tejido tisular (65). Además, a través de las pruebas diagnósticas, se puede obtener un dato falseado, debido a la presencia de calcificación arterial, infección, edema y/o neuropatía diabética (70). Los pacientes con DM tienen mayor riesgo de EVP avanzada en el momento del diagnóstico y con peor pronóstico. El diagnóstico de la EVP tiene implicaciones sustanciales en la morbilidad y mortalidad cardiovascular general (68).

El diagnóstico de la EVP en pacientes con DM es desafiante (71), pero existe una amplia gama de herramientas que ayudan a su detección tanto de forma no invasiva como invasiva:

- Evaluación clínica (71): la isquemia de miembros inferiores puede estar presente incluso en ausencia de síntomas. Se debe realizar una inspección minuciosa del miembro inferior, registrando el color, la

integridad de la piel, la presencia o ausencia de atrofia muscular y la distribución del vello, y se debe realizar la palpación de pulsos distales del pie, pedio y tibial posterior, pero la presencia de pulsos no siempre se correlaciona con ausencia de isquemia, ni proporciona información sobre el grado de déficit de perfusión tisular.

- Índice tobillo brazo (ITB) (64, 70, 71): se trata de un valor numérico obtenido entre la tensión arterial sistólica (TAS) del tobillo y la TAS de brazo, es fiable cuando su valor está disminuido pero no tanto cuando su valor está aumentado. Los índices dentro de rango normal se encuentran entre 0,9-1,3. Un ITB <0,9 es altamente sugestivo de EVP, la isquemia crítica corresponde a un ITB <0,6 o una TAS de tobillo <70-80mmHg. La TAS de tobillo en ocasiones en pacientes con DM es compleja de obtener, debido a la prevalencia de esclerosis en estos pacientes que provoca que las arterias no sean compresibles, no haya una disminución del diámetro del vaso y no se obstruya el flujo sanguíneo local, por lo que muestran un valor elevado de TAS en aproximadamente un tercio de los pacientes. Valores de ITB >1,3 no son exactos para proporcionar información sobre la presencia o ausencia de enfermedad oclusiva, pero sí para su asociación. Su sensibilidad varía del 0,29-1,0 y su especificidad del 0,42-0,97 (72).
- Índice dedo brazo (IDB) (71): las arterias digitales se calcifican con menos frecuencia. Un IDB <0,7 es altamente sugestivo de EVP. Una perfusión adecuada se sitúa en una TAS de dedo >55 mmHg y una perfusión alterada <30 mmHg. La sensibilidad es de 0,61 en pacientes con DM y neuropatía y del 0,65 en pacientes con DM y sin neuropatía (73). Hay que tener en cuenta, que existe un subgrupo de pacientes en los que no se puede realizar la medición de la TAS de dedo, ya sea por la longitud del dedo, úlcera digital o amputación menor.
- Presión transcutánea de Oxígeno (TcPO₂) (71): mide la perfusión de los tejidos. Aporta información del estado metabólico, pronóstico de cicatrización y es útil para determinar los niveles de amputación en

pacientes con isquemia crítica. Los valores de $TcPO_2 < 30$ mmHg se consideran anormales para pacientes con PD.

- Otras alternativas (71): ecografía doppler, angiotomografía computarizada, angiografía de resonancia magnética y arteriografía.

Una vez establecido el diagnóstico de EVP, es prioritario establecer el déficit de perfusión y determinar su impacto en la cicatrización de una úlcera, ya que aproximadamente el 50,0% de los pacientes con una UPD, presentan algún grado de EVP. En los casos de un déficit severo de perfusión, es necesario realizar pruebas adicionales con el fin de definir la anatomía de la enfermedad e informar respecto a las opciones de manejo.

1.2.5.3. Infección

La infección de PD representa una complicación frecuente, y una fuente de importante morbilidad (74). Los pacientes con DM son susceptibles a padecer infecciones debido a la inmunodeficiencia, la neuropatía y la EVP. Una reducción significativa de la capacidad bactericida y de la fagocitosis puede traducirse en importantes complicaciones como la amputación y la muerte. La infección supone la principal causa de las amputaciones de PD, cerca de 155 veces más en pacientes con DM frente a pacientes sin DM, y presentar una infección de PD aumenta el riesgo de ser hospitalizado en 50 veces si lo comparamos con el riesgo de ser hospitalizado de una persona sin DM (75).

1.2.5.3.1. Definición de la infección

En términos generales, la infección de PD se define como cualquier infección inframaleolar en una persona con DM (76).

1.2.5.3.2. Epidemiología de la infección

Se estima que más del 50,0% de las UPD se infectan (65, 77), por lo que casi 75 millones de pacientes que actualmente padecen DM, es probable que desarrollen una infección en el pie durante su vida (78).

Una UPD es el principal factor de riesgo para el desarrollo de una infección de PD, lo que aumenta el riesgo de mortalidad significativamente en esta población. Se estima que el riesgo de desarrollo de una infección es 2.000 veces superior en pacientes con una UPD, frente a pacientes sin úlcera (75).

1.2.5.3.3. Costes de la infección

Las infecciones de PD, se asocian a comorbilidades que requieren atención médica frecuente, manejo de la úlcera, tratamiento antimicrobiano y procedimientos quirúrgicos, lo que genera costes asociados en atención sanitaria (3, 79).

Las infecciones de PD, suponen un gran número de ingresos hospitalarios y contribuyen al aumento en las tasas de rehospitalización (80), lo que representa una importante carga económica para el paciente y el sistema nacional de salud. Según la guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (*Infectious Diseases Society of America*, IDSA), una UPD infectada, aumenta cuatro veces el coste del tratamiento, comparada con una UPD no infectada (81).

En un estudio realizado en Francia, tras la implementación de una guía para el manejo de la infección de PD, el gasto de laboratorio y fármacos dirigido al manejo de una infección de PD, se redujo de 1.352 USD en 2003 a 358 USD en 2007 (82). El coste de determinados antibióticos para el manejo de las infecciones de PD se calculó en intervalos de 9 meses en Reino Unido, dando como resultado para Ertapenem de 10.397 USD en el mes 1, 10.411 USD en el mes 9, 10.436 USD en el mes 18, 10.480 USD en el mes 27, 10.555 USD en el mes 36, y para la combinación de Piperacilina/Tazobactam el total fue de 11.243 USD en el mes 1, 12.253 USD en el mes 9, 13.801 USD en el mes 18, 15.720 USD en el mes 27 y 17.765 USD en el mes 36 (83).

En el Caribe, el cálculo del coste promedio de las infecciones de PD es de 34.111 USD por paciente e ingreso hospitalario, cifras situadas por encima de países en vías de desarrollo y cerca de países europeos (84).

Debido al aumento estimado de pacientes con PD en los próximos años, el gasto generado por las infecciones de PD, supondrá una carga adicional. La prevención de la ulceración, la infección y la amputación, es la estrategia clínica a seguir, siendo este enfoque el más económico (31).

1.2.5.3.4. Fisiopatología de la infección

La fisiopatología de las infecciones de PD es compleja y multifactorial (Figura 7) (85). Las infecciones de PD son el resultado de interacciones complejas entre diferentes factores como la neuropatía diabética, la EVP, los cambios óseos, las alteraciones glucémicas, la mala adaptación y las deficiencias en el sistema de salud. Además, la anatomía del pie facilita la diseminación de la infección, ya que tiene varios compartimentos óseos interconectados (86). La mayoría de estas infecciones, se producen por una propagación contigua de bacterias a través de la úlcera y aunque con menor frecuencia se puede producir una diseminación por vía hematógena (78, 87).

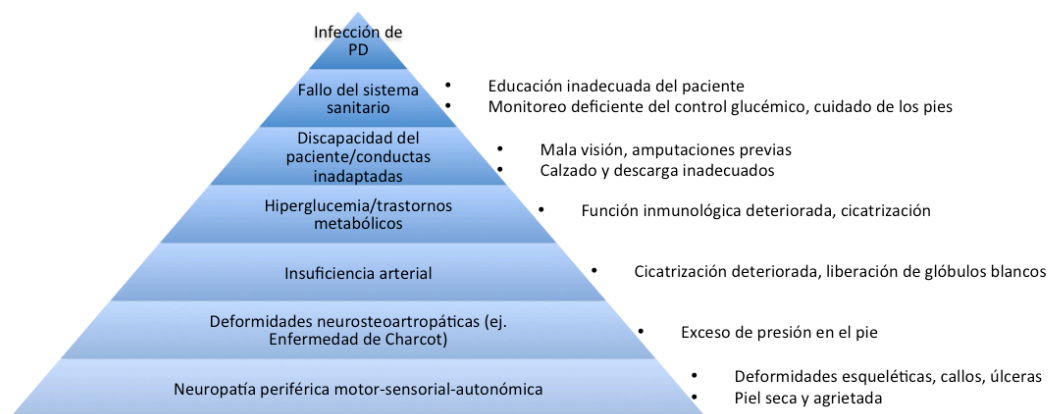


Figura 7. Adaptado Fuente Chastain CA, et al. 2019. Fisiopatología de la infección de PD.

El riesgo de infección de una úlcera de PD es superior si la palpación transulcerosa de hueso (*Probe to bone*, PTB) es positiva (OR 6,7), la duración de la úlcera es superior a 30 días (OR 4,7), el paciente tiene antecedentes de ulceración (OR 2,4), la úlcera es de etiología traumática

(OR 2,4) y/o el paciente presenta EVP definida por ausencia de pulsos distales e ITB <0,9 (OR 1,9) (75).

1.2.5.3.5. Tipos de infección

De acuerdo a la estructura anatómica del pie que esté afectada por la infección, podemos encontrar dos tipos, por un lado infección de partes blandas y por otro lado infección ósea u osteomielitis.

1.2.5.3.5.1. Infección de partes blandas

La infección de partes blandas, es aquella que se circunscribe a la piel y tejido blando subyacente, sin afectar el tejido óseo, ocurre cuando se produce una invasión bacteriana de varias capas, rompiendo así la defensa del huésped, lo que supone entidades clínicas con presentaciones y niveles de gravedad variables, por lo que varían de infecciones leves y superficiales, como una celulitis aguda, a infecciones severas y profundas, como una fascitis necrotizante que amenaza la vida (86, 88).

1.2.5.3.5.2. Osteomielitis

El término de osteomielitis, se utilizó por primera vez en el año 1844, donde se estableció la diferencia entre la inflamación del hueso cortical, osteítis, y la inflamación de la médula ósea, osteomielitis, desde entonces, el término osteomielitis se utiliza para referirse al proceso inflamatorio originado por microorganismos que afectan a la cortical y médula ósea (89).

La osteomielitis de PD, abarca todas las infecciones que involucren estructuras óseas y articulares inframaleolares en un paciente con pie de riesgo, es decir, con isquemia, neuropatía diabética o ambas. La osteomielitis es principalmente, la consecuencia de la diseminación de infección de tejido blando, por lo tanto, generalmente se precede de una UPD infectada, que se propaga a estructuras osteoarticulares subyacentes (89).

La osteomielitis de PD, es la infección más frecuente de PD, representando más del 20,0% de las infecciones moderadas y del 50,0-60,0% de las infecciones severas, asociándose a altas tasas de amputación (90). La osteomielitis puede estar asociada a una infección de tejidos blandos en el 20,0-60,0% de los casos según la gravedad de la infección (65, 75, 91).

1.2.5.3.6. Clasificación de la infección

Un sistema de clasificación para la infección de PD es esencial para definir las características de la misma y ayuda a la planificación de estrategias de tratamiento o manejo de la infección.

Existen diferentes sistemas de clasificación, que se basan en parámetros como el grado de infección, la presencia de neuropatía, la presencia de isquemia, la profundidad, la pérdida de tejido y la localización (92). Se han propuesto diferentes esquemas de clasificación para la infección de PD, una de ellas son los tipos comunes de infección según la estructura involucrada (78) (Figura 8), o la clasificación clínico-patológica (93) (Figura 9).

Tipo de infección	Estructura/s involucrada/s o capa/s de tejido
Paroniquia	Tejido blando alrededor de la uña
Celulitis	Dermis y tejido graso subcutáneo
Miositis	Músculo
Absceso	Colección de líquido inflamatorio
Infección necrosante de tejido blando	Tejido graso subcutáneo, músculo y/o fascia
Artritis séptica	Espacio articular
Tendinitis	Tendón
Osteomielitis	Hueso

Figura 8. Adaptado Fuente Chastain CA, et al. 2019. Tipos de infección de PD.

Tipo de infección	Clasificación
Infecciones de tejido blando	Celulitis Abscesos <ul style="list-style-type: none"> • Absceso subepidérmico • Absceso subcutáneo • Absceso de tejido profundo Tenosinovitis Infecciones necrosantes de tejidos blandos <ul style="list-style-type: none"> • Celulitis necrotizante • Fascitis necrotizante • Tenosinovitis necrotizante • Mionecrosis
Infecciones articulares	Artritis séptica
Infecciones de hueso	Osteítis Osteomielitis

Figura 9. Adaptado Fuente Aragón-Sánchez J, et al. 2011. Clasificación clínico-patológica de las infecciones del PD.

La guía IDSA (81), propuso una clasificación para infecciones de PD, basándose en la presencia o ausencia de infección y en su severidad, (Figura 10). Un estudio realizado basándose en la clasificación propuesta por la guía IDSA (81), demostró que los pacientes con infecciones de grado 4 experimentaron un riesgo 7,1 veces mayor de amputación mayor y tuvieron una estancia hospitalaria media de 4 días más en comparación con los pacientes que presentaron una infección grado 3 (94). Los mismos autores, demostraron que los pacientes con grado 4, en comparación con los pacientes con grado 3, tuvieron una estancia hospitalaria superior, 8 días frente a 5 días, y una tasa de salvamento de la extremidad menor del 80,0% frente al 94,0% (95).

Por otro lado, en la reciente actualización de la guía internacional en el diagnóstico y tratamiento de la infección en el pie en personas con DM, por el IWGDF, se ha propuesto el siguiente esquema (Figura 11) para la clasificación para las infecciones de PD (96).

Manifestación clínica de la infección	Grado PEDIS	Infección IDSA Gravedad
Sin síntomas ni signos de infección	1	No infectado
<p>Infección presente, definida por la presencia de al menos 2 de los siguientes ítems:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinchazón o induración local • Eritema • Sensibilidad o dolor local • Calor local • Secreción purulenta (espesa, opaca a blanca o secreción sanguínea) 		
<p>Infección local que afecta sólo a la piel y al tejido subcutáneo (sin afectación de tejidos más profundos y sin signos sistémicos, como se describe a continuación). Si hay eritema, debe estar entre >0,5 cm y ≤2 cm alrededor de la úlcera.</p> <p>Excluir otras causas de una respuesta inflamatoria de la piel (traumatismo, gota, osteoneuroartropatía de Charcot aguda, fractura, trombosis, estasis venoso)</p>	2	Leve
<p>Infección local (como se describe anteriormente) con eritema >2 cm, o que involucra estructuras más profundas que la piel y el tejido subcutáneo (abscesos, osteomielitis, artritis séptica, fascitis) y signos de respuesta inflamatoria sistémica (como se describe a continuación)</p>	3	Moderada
<p>Infección local (como se describió anteriormente) con los signos de SIRS, manifestándose con ≥2 de los siguientes ítems:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura >38°C o <36°C • Frecuencia cardíaca >90 latidos/minuto • Frecuencia respiratoria >20 respiraciones/minuto o PaCO₂ <32 mmHg • Recuento de glóbulos blancos >12.000 o <4.000 células/μL o ≥10% de formas inmaduras (bandas) 	4	Severa

Abreviaturas: PEDIS: perfusión, extensión/tamaño, profundidad/pérdida de tejido, infección y sensación; IDSA: Infectious Diseases Society of America; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono arterial.

Nota: La isquemia puede aumentar la gravedad de cualquier infección, y la presencia de isquemia crítica a menudo hace que la infección sea grave. La infección sistémica a veces puede manifestarse con otros hallazgos clínicos, como hipotensión, confusión, vómitos o evidencia de alteraciones metabólicas, como la acidosis, la hiperglucemia grave y la azotemia de inicio reciente.

Figura 10. Adaptado Fuente Lipsky BA, et al. 2012. Clasificación de la Infección de PD.

Clasificación clínica de la infección, con definiciones	Clasificación IWGDF
No infectado	
No hay síntomas sistémicos o locales o signos de infección	1 (no infectado)
Infectado	
<p>Al menos dos de los siguientes ítems presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinchazón o induración local. • Eritema >0,5 cm * alrededor de la úlcera • Sensibilidad local o dolor • Incremento del calor local • Descarga purulenta <p>Ninguna otra causa/s de una respuesta inflamatoria de la piel (traumatismo, gota, osteoneuroartropatía de Charcot aguda, fractura, trombosis o estasis venoso)</p>	
<p>Infección sin manifestaciones sistémicas que involucra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sólo piel o tejido subcutáneo (no tejido profundo), y • Cualquier eritema presente que no se extiende >2 cm ** alrededor de la úlcera 	2 (infección leve)
<p>Infección sin manifestaciones sistémicas, e involucrando:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eritema que se extiende ≥2 cm * desde el margen de la úlcera, y/o • Tejido más profundo que la piel y tejido subcutáneo (tendón, músculo, articulación, hueso) 	3 (infección moderada)
<p>Cualquier infección en el pie con manifestaciones sistémicas asociadas (del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica - SIRS), como se manifiesta por ≥2 de los siguientes ítems:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura >38°C o <36°C • Frecuencia cardíaca >90 latidos/minuto • Frecuencia respiratoria >20 respiraciones/minuto o PaCO₂ <4,3 kPa (32 mmHg) • Recuento de glóbulos blancos >12.000/mm³, o <4.000/mm³, o >10% formas inmaduras (bandas) 	4 (infección severa)
Infección de hueso (osteomielitis)	Agregar "(O)" después de 3 o 4 ***

Abreviaturas: IWGDF: International Working Group on the Diabetic Foot; PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono arterial.

Nota: * La infección se refiere a cualquier parte del pie, no sólo de una úlcera; ** En cualquier dirección, desde el borde de la úlcera. La presencia de isquemia del pie clínicamente significativa hace que el diagnóstico y el tratamiento de la infección sean mucho más difíciles; *** Si se demuestra osteomielitis en ausencia de ≥2 signos/síntomas de inflamación local o sistémica, clasifique el pie como de grado 3 (O) (si es <2 criterios SIRS) o de grado 4 (O) (si ≥2 criterios SIRS).

Figura 11. Adaptado Fuente Lipsky BA, et al. 2019. Sistema de clasificación para definir la presencia y gravedad de una infección del pie en una persona con DM.

Con el fin de determinar la gravedad de la infección y el tratamiento posterior existe una clasificación de infección de PD (35), que se divide en:

- Infecciones no amenazantes de la extremidad: caracterizadas por úlceras superficiales, sin isquemia significativa, sin compromiso óseo o articular, sin toxicidad sistémica, con celulitis asociada que se extiende menos de 2 cm alrededor de la úlcera, pacientes que están medicamente estables y que pueden ser manejados en ambiente ambulatorio.
- Infecciones amenazantes de la extremidad: caracterizadas por infecciones de moderadas a graves, con una celulitis perilesional ≥ 2 cm, con presencia de abscesos, linfangitis, gangrena u osteomielitis, con isquemia crítica de extremidades, pacientes que requieren hospitalización, tratamiento antibiótico intravenoso y probabilidad de intervención quirúrgica. A pesar de que hasta el 50,0% de los pacientes con DM pueden no presentar una respuesta sistémica, los signos clásicos serían, fiebre, escalofríos, malestar general y leucocitosis.

Un sistema de clasificación, para ser clínicamente útil, debería ser fácilmente reproducible, comunicar la gravedad de la infección, ayudar a guiar el tratamiento y conducir a un resultado predecible (97).

1.2.5.3.7. Diagnóstico de la infección

La infección de PD, se diagnostica en primera línea mediante la clínica que presenta el paciente, pero debemos tener en cuenta que en los pacientes con PD, los signos y síntomas de inflamación pueden estar enmascarados debido a la neuropatía diabética, la EVP o la inmunopatía (96) lo que se traduce en una falta de diagnóstico precoz (86). Para diagnosticar la infección clínicamente, hay que basarse en la presencia de secreción purulenta, pus, o al menos 2 de las siguientes manifestaciones clínicas: rubor, calor, hinchazón o induración y dolor o sensibilidad (76).

La evaluación de la infección debe realizarse en 3 niveles: el paciente en su conjunto, la extremidad o el pie afectado y la úlcera infectada (81). El objetivo es determinar la extensión clínica de la infección (Figura 12) (76).

Nivel de evaluación, por área/s a evaluar	Problemas relevantes y observaciones	Investigaciones
Paciente		
Respuesta sistémica a la infección	Fiebre, escalofríos, sudores, vómitos, hipotensión y taquicardia	Historia y examen físico
Estado metabólico	Depleción de volumen, azotemia, hiperglucemia, hiperosmolalidad, taquipnea, acidosis	Bioquímica y pruebas hematológicas
Estado psicológico/cognitivo	Delirio, demencia, depresión, deterioro cognitivo y estupor	Valoración del estado mental y psicológico
Situación social	Auto-abandono, posible incumplimiento y falta de apoyo en el hogar	Entrevistas con familiares, amigos y profesionales de la salud
Pierna o pie		
Biomecánica	Deformidades, que incluyen artropatía de Charcot, dedos en garra/martillo y callosidades	Examen clínico del pie y radiografía (≥2 imágenes)
Estado vascular (arterial)	Isquemia, necrosis o gangrena	Pulsos en el pie, ITB, TcPO ₂ , ecografía doppler y angiogramas
Estado vascular (venoso)	Edema, estasis o trombosis	Examen de piel y tejidos blandos y ecografía doppler
Neuropatía	Pérdida de la sensación de protección	Presión del monofilamento o percepción de vibración

Úlcera		
Tamaño y profundidad (tejidos implicados)	Necrosis, gangrena, cuerpo extraño y afectación de músculo, tendón, hueso o articulación	Inspeccionar, desbridar y explorar la úlcera; y radiografía (≥ 2 imágenes)
Presencia, extensión y causa de la infección	Pus, calor, sensibilidad, dolor, induración, celulitis, ampolla, crepitación, absceso, fascitis y osteomielitis	Tinción de Gram y cultivo, ecografía o tomografía para la detección de abscesos profundos, y radiografía (≥ 2 imágenes) y/o resonancia para la detección de osteomielitis

Figura 12. Adaptado Fuente Lipsky BA, et al. 2006. Evaluación del paciente con DM que tiene una infección en el pie.

1.2.5.3.7.1. Diagnóstico de la osteomielitis

La osteomielitis de PD representa un desafío diagnóstico y sus devastadoras consecuencias se relacionan con el diagnóstico tardío y la derivación tardía (98). A pesar de que su diagnóstico comienza siempre con una sospecha clínica, los datos clínicos en los casos de osteomielitis de PD no son muy relevantes para su diagnóstico (76), ya que en aproximadamente el 50,0% de los pacientes con osteomielitis de PD crónica o en fase de fibrosis, no hay una sintomatología de partes blandas asociada (99). Existen datos, que apoyan la sospecha diagnóstica, como es que el hueso sea visible a través de la úlcera, que exista exposición capsular, la presencia de un granuloma no adherido, la presencia de un dedo en salchicha definido como la inflamación grosera de un dedo del pie que no permite identificar sus pliegues articulares, y/o una úlcera que no evoluciona en un periodo de 12 semanas a pesar de presentar las condiciones óptimas para la cicatrización (no isquemia, manejo y descarga adecuados) (90). Esta sospecha diagnóstica se puede confirmar mediante: el PTB, la radiología simple, los biomarcadores inflamatorios sanguíneos, la resonancia magnética (RM), otras pruebas de imagen, la microbiología y la histopatología (98).

1.2.5.3.7.1.1. Palpación transulcerosa de hueso

La palpación transulcerosa de hueso o PTB test, es una herramienta eficaz en el diagnóstico de la osteomielitis de PD, se trata de una prueba clínica, que se realiza a través de la úlcera con un objeto metálico romo y estéril, (100). Los valores de sensibilidad se establecen en 0,87-0,98 y la especificidad en 0,78-0,91, el valor predictivo positivo (VPP) es del 0,57-0,95 y el valor predictivo negativo (VPN) del 0,98-0,91 (100, 101). Su tasa de eficiencia es del 94,0% (100). Presentar un PTB positivo, es decir que se palpe el hueso a través de la úlcera, es sugestivo de osteomielitis, pero por el contrario si no se palpa el hueso, si el PTB es negativo, no se puede excluir la presencia de osteomielitis, aunque en un paciente sin signos de infección, o un paciente de bajo riesgo y PTB negativo, es poco probable que el paciente padezca osteomielitis (102, 103).

1.2.5.3.7.1.2. Radiología simple

Para visualizar cambios óseos en una radiografía, se requiere al menos una pérdida ósea del 30,0-50,0%. Los primeros cambios óseos son sutiles y cuando se visualizan indican que el proceso infeccioso ha estado instaurado en el hueso al menos durante 2-3 semanas (90, 102, 104).

Los datos de sensibilidad y especificidad, son variables, oscilando de 0,22-0,75 y de 0,17-0,94, respectivamente, para el diagnóstico de la osteomielitis de PD (105). Un meta-análisis (106), aportó datos de sensibilidad del 0,54 y especificidad del 0,68. La interpretación no se debe hacer de forma aislada, ya que baja el nivel de asociación diagnóstica, por lo que la radiografía se debe interpretar conociendo las características clínicas de la úlcera (107). Según un estudio reciente (108), el signo radiográfico más confiable y preciso en el diagnóstico de la osteomielitis de PD es la pérdida de la cortical, con una sensibilidad de 0,76. Los cambios radiológicos visibles en un paciente con osteomielitis de PD, se encuentran resumidos en la Figura 13 (96).

Características radiográficas nuevas o en evolución en radiografías seriadas **
<p>Pérdida de la cortical, con erosión ósea o desmineralización</p> <p>Pérdida focal del patrón trabecular o radiolucidez ósea de la médula (desmineralización)</p> <p>Reacción o elevación del periostio</p> <p>Esclerosis ósea, con o sin erosión</p>
Densidad anormal del tejido blando en la grasa subcutánea, o densidad de gas, que se extiende desde la piel hacia el hueso subyacente, lo que sugiere una úlcera profunda o tracto sinusal.
Presencia de sequestro: hueso desvitalizado con aspecto radiodenso separado del hueso normal
Presencia de involucro*: capa de crecimiento de hueso nuevo fuera del hueso previamente existente que resulta de desprenderse del periostio
Presencia de cloaca *: apertura en el involucro o la cortical a través de la cual se puede diseminar el sequestro o el tejido de granulación

Nota: * Algunas características (sequestro, involucro y cloaca) se ven con menos frecuencia en la osteomielitis de PD que en pacientes más jóvenes con osteomielitis de huesos más grandes. ** Por lo general, espaciado varias semanas entre sí.

Figura 13. Adaptado Fuente Lipsky BA, et al. 2019. Características de la osteomielitis de PD en radiografía simple.

Cuando se combinan ambas pruebas, PTB test y radiología simple, los datos de precisión diagnóstica se incrementan notoriamente, sensibilidad 0,97, especificidad 0,92, VPP 0,97 y VPN 0,93 (109), por lo que se recomienda la utilización de ambas pruebas en conjunto, aumentando así la concordancia diagnóstica, y disminuyendo la variabilidad de los clínicos que las interpretan (110).

1.2.5.3.7.1.3. Biomarcadores inflamatorios sanguíneos

Actualmente, no existe ningún marcador específico de osteomielitis en PD. Los biomarcadores inflamatorios sanguíneos, aportan información adicional, pero no son imprescindibles en el diagnóstico de la osteomielitis de PD, ya que el paciente puede padecer una osteomielitis, presentando valores normales de marcadores inflamatorios (111). Los biomarcadores más utilizados en relación con la infección ósea son: los leucocitos, la

proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la procalcitonina (PCT).

Leucocitos:

La medición del recuento leucocitario, parece no ser útil de forma aislada en el diagnóstico de la osteomielitis de PD, ya que se puede ver alterado por otras causas de origen inflamatorio (112, 113). Como marcador pronóstico en el resultado del manejo de la osteomielitis, se ha observado que una reducción de sus niveles está asociado a la remisión de la infección ósea (114).

Proteína C-reativa:

En comparación con otros parámetros analíticos como la VSG, la utilidad diagnóstica de la PCR para la osteomielitis es escasa (102), aunque un estudio reciente ha demostrado que la PCR, la VSG y radiografía simple, en realidad son más útiles para el diagnóstico de la osteomielitis que la RM (113). Se ha evaluado como marcador pronóstico, en combinación con la VSG, en los resultados de tratamiento de la osteomielitis, no obteniendo relación (114). Tampoco se ha establecido relación entre niveles normales de PCR y cicatrización en pacientes que han recibido tratamiento quirúrgico o médico para el manejo de la osteomielitis (115).

Velocidad de sedimentación globular:

La VSG ha demostrado ser el biomarcador analítico con más precisión en el diagnóstico de la osteomielitis de PD (98), valores >70 mm/h incrementan la probabilidad de diagnóstico de osteomielitis (33, 90, 116, 117). Se ha estudiado mediante la discriminación de infección de partes blandas, frente a infección ósea (118), pacientes sin osteomielitis frente a pacientes con infección ósea y se ha determinado que valores de VSG ≥ 65 mm/h y la presencia de una úlcera ≥ 2 cm de tamaño, tiene una sensibilidad de 0,83 una especificidad de 0,77, un VPP de 0,80 y un VPN de 0,81 (119). En cuanto a marcador pronóstico, los niveles más altos de VSG se relacionaron con peores resultados en el tratamiento de la osteomielitis (114) y en cuanto

a la cicatrización tras un proceso de osteomielitis, independientemente del tratamiento recibido, la normalización de los valores de VSG se relacionó con la cicatrización de la UPD (115).

Procalcitonina:

Pueden existir alteraciones en los niveles de PCT cuando un paciente presenta osteomielitis, pero su investigación es todavía muy limitada, para determinar su utilidad (90, 120). Los niveles anormales de PCT al inicio de la infección, actúan como marcadores para diferenciar los pacientes con osteomielitis (121). Es un biomarcador más útil en fase aguda cuando el paciente es séptico (120). Además, valores más elevados de PCT se asocian a casos de infección más extensa (122). Debido a la falta de investigación, su baja asociación en pacientes con osteomielitis y su elevado coste, su uso no está extendido (96).

Otros parámetros analíticos:

Otros marcadores analíticos se han evaluado para el diagnóstico y seguimiento de la osteomielitis, pero sin mucho éxito (98), como son el aminotelopéptido terminal, la fosfatasa alcalina ósea, las citoquinas proinflamatorias, la interleuquina-6 y el factor de necrosis tumoral α (123, 124).

Actualmente, no se dispone de evidencia suficiente que apoye la utilidad de estos parámetros, pero las directrices de las guías internacionales para el manejo de la infección en PD, como es la guía IDSA, recomiendan la utilización de los valores de leucocitos, PCR y VSG, ya que si se encuentran elevados en el momento del diagnóstico de la osteomielitis de PD, su disminución posterior podrían ayudar en la finalización del tratamiento antibiótico (81). Igualmente, el uso combinado de la exploración clínica y la determinación de test analíticos podrían sugerir la presencia de infección ósea, por lo que no sería necesario realizar pruebas complementarias de imagen con elevado coste (111, 119).

1.2.5.3.7.1.4. Resonancia magnética

Para el diagnóstico precoz, la delineación anatómica de la infección, el diagnóstico diferencial de la osteomielitis o para planificar la intervención quirúrgica, en ocasiones, se requieren pruebas de imagen avanzadas, de las que preferiblemente se debe utilizar la RM, siempre que esté disponible y no esté contraindicada (33, 112). La RM también es de utilidad cuando los métodos de diagnóstico anteriores no pueden realizarse o están contraindicados, o si existen dudas en el diagnóstico diferencial (98). Su sensibilidad se establece en 0,90 y su especificidad en 0,83 (125).

1.2.5.3.7.1.5. Otras pruebas de imagen

La tomografía axial computarizada (TAC), combinada con diferentes marcadores (126) o técnicas híbridas (127) ha sido utilizada para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con osteomielitis de PD. Se han realizado estudios de precisión diagnóstica en TAC con marcador de glóbulos blancos, obteniendo unos resultados de sensibilidad de 1,0, especificidad de 0,91, VPP 0,71 y VPN de 1,0 (128).

La gammagrafía ósea presenta una sensibilidad de 0,80-0,90, pero presenta una baja especificidad 0,50 y además, otras condiciones inflamatorias pueden mostrar captación leucocitaria (129) y su precisión en la localización anatómica de la infección ósea no es la ideal (90, 127).

Otras pruebas de imagen que también han sido estudiadas para el diagnóstico de la osteomielitis de PD son, el escáner óseo con tecnecio-99 de triple fase o con radiomarcador de células blancas, pero son pruebas con elevado coste, que requieren personal especializado y tiempo para su realización y son menos específicas en comparación con otros test diagnósticos (102).

1.2.5.3.7.1.6. Microbiología

La toma de muestra ósea para cultivo microbiológico, recogida de forma aséptica, es el criterio estándar para el diagnóstico de la osteomielitis (33,

112). En el manejo médico de la osteomielitis es importante aislar el patógeno causante de la infección y conocer sus sensibilidades y resistencias, para así poder pautar el antibiótico adecuado (130, 131). Debemos tener en cuenta la posibilidad que existe de que se puedan producir falsos positivos en los casos de contaminación de la muestra durante el procedimiento de la toma, si no se realiza de forma aséptica y por otro lado, la posibilidad de que puedan existir falsos negativos si no se realiza un lavado previo de antibiótico (90).

Los cultivos mediante frotis no se recomiendan, ya que no son fiables, pudiéndose aislar bacterias no implicadas en la infección (132), se ha demostrado que los resultados de cultivos mediante frotis no se corresponden con los resultados obtenidos en los cultivos óseos 12 (17,4%) (133). Sin embargo, los cultivos obtenidos del tejido profundo de la úlcera, si se correlacionan bien con los cultivos óseos 25 (73,5%) $p < 0,001$ (134). Por lo tanto, se debe tomar preferiblemente, muestra ósea, ya sea a través de la úlcera (135) o mediante biopsia ósea percutánea (133).

En la actualidad, existe una técnica de análisis microbiológico, a través de la microbiología molecular, genotípica, que en general coincide con los resultados de la microbiología convencional, fenotípica, respecto a los patógenos clínicamente relevantes identificados (136), pero eleva el coste del análisis y requiere más tiempo de procesamiento, por lo que la recomendación a nivel internacional es continuar con los cultivos convencionales para determinar los microorganismos causantes de la infección, y su sensibilidad a los antibióticos (96).

1.2.5.3.7.1.7. Histopatología

Actualmente, la histopatología, resultado de la biopsia ósea, se considera el *gold standard* para el diagnóstico definitivo de la osteomielitis (98). De acuerdo a la histopatología, existen cuatro tipos de osteomielitis, según el infiltrado inflamatorio del tejido, osteomielitis crónica, aguda, crónica agudizada y fibrosis (99).

1.2.5.3.8. Tratamiento de la infección

El tratamiento de las infecciones de PD, implica evaluar y determinar la gravedad de la infección como la base para seleccionar el enfoque apropiado para el tratamiento, manejo quirúrgico o médico (76).

El desbridamiento quirúrgico debe ser meticuloso y en ocasiones es necesario un desbridamiento repetido, en donde las prioridades son, el tratamiento agresivo de la infección, el diagnóstico de isquemia y la evaluación de una posible revascularización, el alivio de la presión de la úlcera y el manejo local de la úlcera con terapias avanzadas (86).

1.2.5.3.8.1. Tratamiento de la osteomielitis:

El manejo de la osteomielitis de PD, al igual que su diagnóstico, suponen un importante desafío, ya que se relaciona también con devastadoras consecuencias, debido a un tratamiento tardío e inadecuado (98).

La osteomielitis de PD se asocia con un mayor riesgo de recidiva, hospitalización y amputaciones menores y mayores (137). Debido al riesgo existente de recidiva de una infección, después de una aparente cura tras el tratamiento, utilizar el término osteomielitis en remisión sería más apropiado que el término osteomielitis residual (138).

La pregunta del mejor enfoque de los pacientes con osteomielitis, continua generando debate (139, 140), por lo que el enfoque multidisciplinar es importante en este tipo de infecciones (141).

1.2.5.3.8.1.1. Tratamiento médico de la osteomielitis:

Actualmente, hay una tendencia no quirúrgica en el manejo de la osteomielitis de PD (142), probablemente, debido a estudios publicados, con buenos resultados en cuanto a la remisión de la infección (Figura 14), en pacientes manejados exclusivamente con antibioterapia (143).

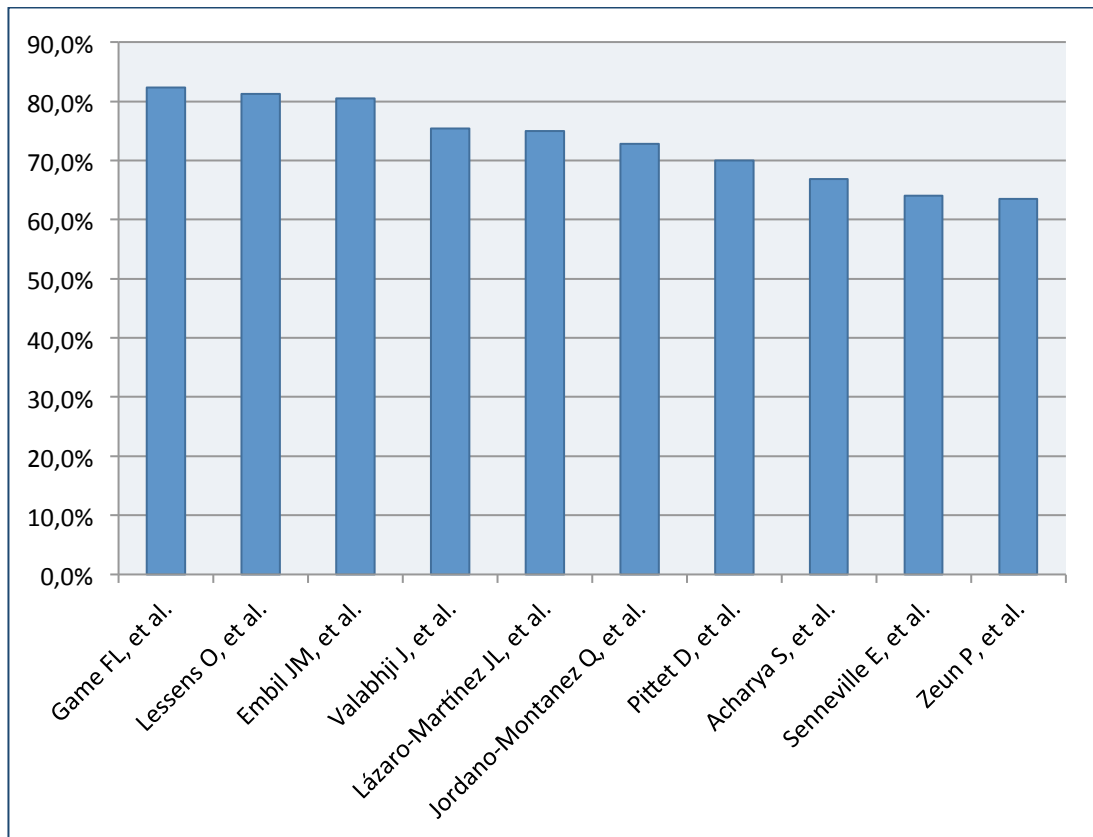


Figura 14. Adaptado Fuente Lázaro-Martínez JL, et al. 2019. Distribución de las tasas de remisión de la osteomielitis de PD con tratamiento antibiótico.

La mayoría de los estudios mostrados en la Figura 14, (115, 131, 135, 144-150), son estudios retrospectivos, principal limitación de los mismos, excepto un ensayo clínico aleatorizado que comparó el tratamiento quirúrgico frente al tratamiento médico en una serie de pacientes con osteomielitis (115) y un estudio prospectivo que evaluó el tratamiento antibiótico guiado por cultivo (147).

Existe un consenso sobre cuando se debe manejar al paciente con terapia antibiótica (98, 139):

- Úlcera localizada en el antepié.
- Pacientes con riesgo quirúrgico elevado (pacientes que se consideran médicamente inestables).
- Pacientes bien vascularizados.

- Ausencia de necrosis en tejido blando.
- Úlceras fáciles de descargar.
- Hueso y articulación no visible a través de la úlcera.
- Cirujano experto en el manejo de estas infecciones no disponible.
- Paciente que rechaza de forma rotunda la opción quirúrgica.
- No son necesarios otros procedimientos quirúrgicos añadidos.

La duración recomendada del tratamiento antibiótico para la osteomielitis se ha establecido tradicionalmente de 4-6 semanas, pero se basa principalmente en modelos animales o en la experiencia clínica de algunos autores (96). Se ha demostrado que la terapia antibiótica superior a 6 semanas no ofrece beneficios adicionales (151). En el caso de que el hueso infectado haya sido resecado entonces la terapia antibiótica no debería de prolongarse más de 1-2 semanas tras la intervención quirúrgica (152). Un estudio (153), demostró que los pacientes con infección de PD, incluidos pacientes con osteomielitis, no tuvieron mayor riesgo de recurrencia de la infección dependiendo de la duración del tratamiento antibiótico, ni del uso de terapia intravenosa. En la actualidad, se carece de datos que informen de la remisión de la osteomielitis, por lo que la recomendación a nivel internacional por las guías, es que se realice un seguimiento de al menos 12 meses para poder estimar la infección como curada (96).

Para el manejo de los pacientes con osteomielitis de PD, mediante tratamiento antibiótico, es necesario la toma de una muestra, preferiblemente ósea, para cultivo microbiológico, con el fin de establecer la bacteria o bacterias patógenas y así pautar el tratamiento antibiótico adecuado, evitando resistencias bacterianas, aumento de costes por el sobreuso de antibióticos y alargar los periodos de tratamiento (130).

Las principales desventajas del tratamiento antibiótico son (139, 154):

- Necesidad de obtener muestra ósea para cultivo microbiológico con el fin de garantizar buen pronóstico.
- Carencia de criterio de elección en la vía de administración en base a la severidad de la infección.

- Resistencias bacterianas.
- Falta de criterio sobre la curación de la osteomielitis.

Las principales ventajas del tratamiento antibiótico son (139):

- Evita posibles complicaciones relacionadas con la intervención quirúrgica.
- Permite el manejo en diferentes entornos asistenciales.
- Reduce costes y evita alteraciones asociadas a la intervención quirúrgica.

En resumen, los puntos clave del tratamiento médico de la osteomielitis son: la duración del tratamiento antibiótico no debe exceder las 6 semanas, la administración oral ha demostrado tener resultados exitosos frente a la terapia intravenosa, el tratamiento debe basarse en las bacterias identificadas a través de muestras óseas siempre que sea posible (biopsia percutánea es lo más seguro, pero requiere capacitación del profesional sanitario que lo realiza), el tratamiento prolongado podría ser una limitación en pacientes con infección causada por bacterias complejas o multiresistentes que podría afectar a la elección del antibiótico, esto puede favorecer la preferencia por la resección quirúrgica de la infección, por la seguridad del paciente y la disminución de las complicaciones en un futuro próximo (143).

1.2.5.3.8.1.2. Tratamiento quirúrgico de la osteomielitis

La cirugía es esencial como tratamiento en casos seleccionados de osteomielitis. Existe un consenso sobre cuando se debe manejar al paciente mediante cirugía (98, 139):

- Hueso visualizable en el fondo de la úlcera.
- Presencia de necrosis en tejido blando.
- Necesidad de drenaje de abscesos o colecciones.
- Fracaso de tratamiento antibiótico, tras 90 días.
- Exposición articular, especialmente primera metatarsofalángica.

- Necesidad de cirugía de descarga.
- Avanzada destrucción ósea.
- Pacientes de alto riesgo de toxicidad antibiótica, especialmente pacientes con nefropatía.
- Infecciones causadas por patógenos resistentes a antibióticos.

La tendencia del manejo quirúrgico de la osteomielitis de PD, se basa en la realización de cirugía conservadora, que tiene como objetivo evitar amputaciones menores y mayores (154, 155). El concepto de cirugía conservadora, se define como la extirpación o resección del hueso y tejido blando necrótico e infectado, sin realizar la amputación de ninguna parte del pie (154). Los diferentes procedimientos quirúrgicos, englobados dentro de la cirugía conservadora para el manejo de la osteomielitis de PD, se encuentran resumidos en la Figura 15 (154).

Cirugía conservadora	
Osteotomía	Cualquier extirpación de tejido óseo sin límites anatómicos formales
Resección de la cabeza metatarsal	Eliminación de la cabeza del metatarsiano
Falangectomía distal	Eliminación de cualquier parte (o toda) la falange distal
Resección de la articulación interfalángica	Eliminación de cualquier articulación interfalángica
Resección metatarsal	Eliminación de cualquier parte del hueso metatarsiano excluyendo la cabeza
Resección de la articulación metatarsofalángica	Eliminación de la articulación metatarsofalángica
Sesamoidectomía	Eliminación de uno o ambos huesos sesamoideos
Calcanectomía parcial	Eliminación de una cantidad parcial de hueso calcáneo
Exostectomía	Eliminación total o parcial de la exostosis

Figura 15. Adaptado Fuente Aragón-Sánchez J, et al. 2010. Tipos de cirugía conservadora en la osteomielitis de PD.

Numerosos estudios, concluyen que la cirugía conservadora combinada con la terapia antibiótica podría ser el tratamiento más adecuado para el manejo de la osteomielitis de PD (154, 156-158).

Las tasas de fracaso y éxito en el manejo con tratamiento quirúrgico de los pacientes con osteomielitis de PD, es variable, entendiéndose fracaso como la no resolución de la infección o necesidad de amputación mayor, y éxito como remisión de la infección. El primer artículo publicado sobre la efectividad del tratamiento quirúrgico, obtuvo tasas de curación del 50,0% y de amputación del 19,0% (159). Estudios posteriores, obtuvieron que la cirugía conservadora supone un éxito en aproximadamente el 50,0% de los pacientes y el tratamiento combinado con adecuado manejo local postquirúrgico puede suponer el salvamento de la extremidad (160, 161).

En ocasiones, la cirugía es urgente, pero la osteomielitis sin otra infección asociada no es por sí sola una razón para la realización de una cirugía urgente o una amputación, ya que las complicaciones más agudas y graves relacionadas con la infección de PD, como la gangrena, septicemia o shock séptico, son secundarias a las infecciones de tejido blando y/o necrosis de tejido isquémico y no secundarias a infecciones osteoarticulares (141).

Las principales desventajas del tratamiento quirúrgico son (98, 139):

- Posibilidad de aumentar el riesgo de reulceración por transferencia de presiones.
- Coste del procedimiento quirúrgico.
- Aumento del riesgo de morbilidad perioperatoria.
- Desestabilización del pie.

Las principales ventajas del tratamiento quirúrgico son (98, 139):

- Reducción de la duración de la terapia con antibióticos.
- Menores tasas de amputación mayor.
- Toma de muestras óseas para el análisis microbiológico e histopatológico.
- Retirada del hueso necrótico.

- Eliminación de las bacterias y el biofilm.
- Prevención de recurrencias al eliminar las prominencias óseas.
- Oportunidad para estabilizar el pie.

En resumen, los puntos clave del tratamiento quirúrgico de la osteomielitis son: recomendación de intervención quirúrgica en los casos de osteomielitis acompañados de diseminación de la infección en tejidos blandos, destrucción de tejido blando adyacente, destrucción progresiva del hueso visible en radiografía, o exposición ósea a través de la úlcera, el tratamiento quirúrgico se ha considerado esencial en el tratamiento de la infección ósea con el fin de facilitar la acción de los antibióticos, la cirugía conservadora en la gestión de la osteomielitis está indicada para evitar amputaciones menores y mayores, las principales desventajas de los procedimientos quirúrgicos son la ulceración recurrente, el elevado coste, la comorbilidad quirúrgica y un pie inestable y la elección de las diferentes opciones quirúrgicas, depende en ocasiones de las habilidades del cirujano cuando se trabaja en equipos multidisciplinares (143).

1.2.5.3.8.1.3. Tratamiento quirúrgico frente a tratamiento médico de la osteomielitis

Los estudios que han comparado ambos tratamientos, quirúrgico y médico, han obtenido diferentes resultados: aumento de tasas de cicatrización en los pacientes con tratamiento quirúrgico (162), resultados similares en ambos grupos de tratamiento (163-165) y mayores tasas de amputación en los pacientes manejados con tratamiento médico (165).

El primer ensayo clínico aleatorizado, fue publicado en el año 2014, y comparó un grupo de tratamiento quirúrgico, frente a un grupo de tratamiento médico, concluyendo que ambas terapias obtenían resultados similares en cuanto a las tasas y tiempo de cicatrización y en cuanto a las complicaciones a corto plazo en pacientes con úlceras neuropáticas localizadas en el antepié y sin necrosis de tejido blando asociada (115).

1.2.6. Úlcera de Pie Diabético

Las UPD, son por lo general, el resultado de un mal control glucémico, la presencia de neuropatía diabética y EVP y una deficiente atención de los pies (166). En aproximadamente el 50,0% de las lesiones neuropáticas existe una coexistencia de algún grado de EVP y una probabilidad de infección del 60,0% (167, 168).

1.2.6.1. Definición de la úlcera de Pie Diabético

La UPD se define como una lesión localizada en la piel y/o tejido subyacente, inframaleolar, en una persona con DM (169).

1.2.6.2. Epidemiología de la úlcera de Pie Diabético

Aproximadamente, del 15,0-25,0% de los pacientes con DM desarrollarán una UPD a lo largo de su vida (170). La incidencia oscila de 1,0-4,1% (170), en los países de ingresos altos y la incidencia anual de UPD es de aproximadamente un 2,0% (3). La prevalencia se establece en el 4,0-10,0% (170).

En un meta-análisis (30) que evalúa la epidemiología global de las UPD, obtuvieron una prevalencia global combinada del 6,3% (IC 95%: 5,4-7,3%). En Europa, los datos de prevalencia de UPD se establecieron en 5,1% (IC 95%: 4,1-6,0%), y específicamente en España se establecieron en 3,0% (IC 95%: 1,9-4,4%). Las UPD son más prevalentes en hombres que en mujeres 4,5% (IC 95%: 3,7-5,2%) frente a 3,5% (IC 95%: 2,8-4,2%) y en pacientes con DM tipo 2 frente a DM tipo 1 6,4% (IC 95%: 4,6-8,1%) frente a 5,5% (IC 95%: 3,2-7,7%).

1.2.6.3. Costes de la úlcera de Pie Diabético

Está estimado que un tercio del gasto sanitario destinado a la DM, se relaciona con las UPD (3). Si se realiza una comparación entre los pacientes con DM sin úlcera y con úlcera, el coste de la atención sanitaria es 5,4 veces mayor en los pacientes con UPD (3). En cuanto al tratamiento, los

pacientes con UPD, generan un gasto 8 veces superior al tratamiento del paciente sin UPD (171).

En EE.UU., el coste asociado a las UPD está estimado en 9 mil millones de USD (172) y dependiendo del grado de severidad de la UPD el gasto sanitario varía, de 1.892 ± 8.972 USD a 27.721 ± 49.615 USD (173). El coste medio por UPD publicado en la literatura es de 10.604 USD (1.444-85.718 USD) (174).

1.2.6.4. Clasificación de la úlcera de Pie Diabético

Los sistemas de clasificación para las UPD, son útiles para aportar información sobre el pronóstico de cicatrización y las tasas de amputación. Además, se pueden establecer algoritmos terapéuticos, en base a la clasificación y se estandariza la comunicación entre clínicos. A pesar de su antigüedad las clasificaciones para UPD más utilizadas y extendidas son la clasificación de Wagner (Figura 16) (175) y la clasificación de Texas (Figura 17) (176). La actual guía internacional de clasificación de las UPD (177) recomienda el uso de la clasificación SINBAD (Figura 18) (178), que se diseñó a partir de un estudio multicéntrico.

Grado	Lesión y características
0	Ausencia de úlcera en un pie de alto riesgo
1	Úlcera superficial que compromete todo el espesor de la piel pero no tejidos subyacentes
2	Úlcera profunda que penetra hasta ligamento y músculo, pero no compromete el hueso o la formación de abscesos
3	Úlcera profunda con celulitis, absceso y osteomielitis
4	Gangrena limitada, necrosis de una parte del pie o de los dedos, talón o planta
5	Gangrena extensa que afecta a todo el pie con existencia de repercusiones sistémicas

Figura 16. Adaptado Fuente Wagner FW. 1981. Clasificación de las UPD según Wagner.

	0	I	II	III
A	Lesión pre o posulcerosa completamente epitelizada	Herida superficial que no afecta a tendón, cápsula o hueso	Herida que penetra a tendón o cápsula	Herida que penetra a hueso o articulación
B	Lesión pre o posulcerosa completamente epitelizada con infección	Herida superficial que no afecta a tendón, cápsula o hueso con infección	Herida que penetra a tendón o cápsula con infección	Herida que penetra a hueso o articulación con infección
C	Lesión pre o posulcerosa completamente epitelizada con isquemia	Herida superficial que no afecta a tendón, cápsula o hueso con isquemia	Herida que penetra a tendón o cápsula con isquemia	Herida que penetra a hueso o articulación con isquemia
D	Lesión pre o posulcerosa completamente epitelizada con infección e isquemia	Herida superficial que no afecta a tendón, cápsula o hueso con infección e isquemia	Herida que penetra a tendón o cápsula con infección e isquemia	Herida que penetra a hueso o articulación con infección e isquemia

Figura 17. Adaptado Fuente Lavery LA, et al. 1996. Clasificación de las UPD según Texas.

Categoría	Definición	Puntuación
Localización	Antepié	0
	Mediopié y retropié	1
Isquemia	Pulsos presentes (al menos uno)	0
	Signos clínicos de disminución de flujo en pulsos pedios	1
Neuropatía	Ausente	0
	Presente	1
Infección	Ausente	0
	Presente	1
Área	Úlcera <1 cm ²	0
	Úlcera ≥1 cm ²	1
Profundidad	Úlcera que afecta a piel o tejido subcutáneo	0
	Úlcera que afecta a músculo, tendón o más profundidad	1

Figura 18. Adaptado Fuente Ince P, et al. 2008. Clasificación SINBAD para las UPD.

1.2.7. Amputación y mortalidad

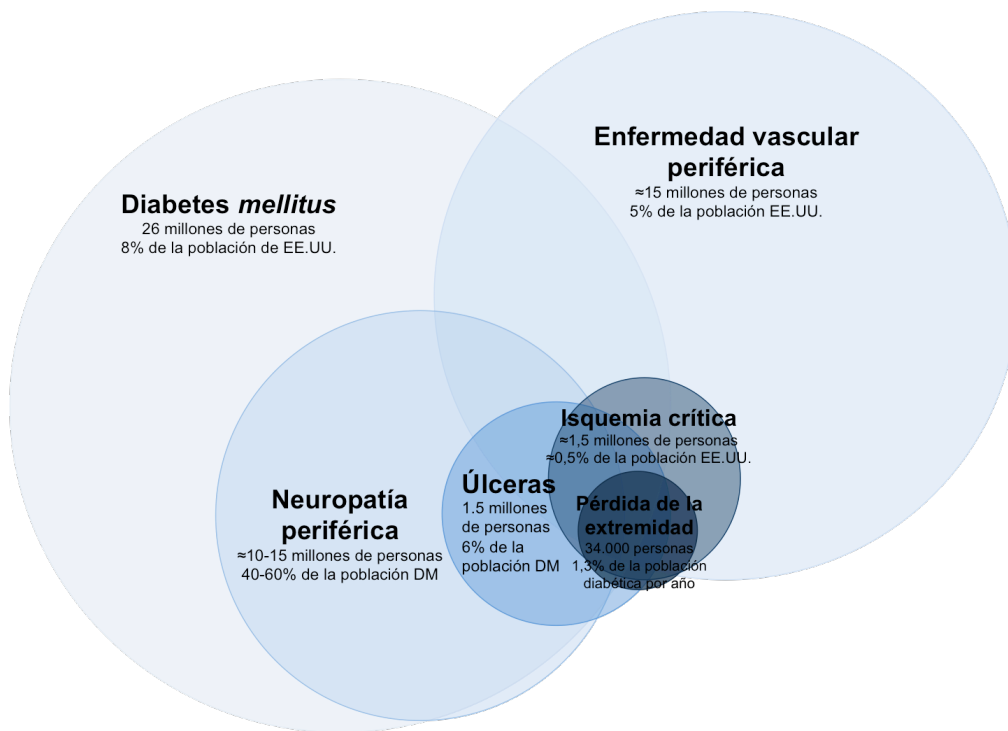
La DM, la EVP, la neuropatía diabética y la UPD son factores de riesgo importantes que predisponen a la pérdida de la extremidad (Figura 19) (179).

La UPD, es la causa más común de amputación no traumática, aproximadamente el 1,0% de las personas con DM sufren algún tipo de amputación de miembros inferiores (3). El 85,0% de las amputaciones en pacientes con DM, se precede de una UPD, que posteriormente se complica con gangrena e infección (180), se estima que 1 de cada 5 casos de infección de PD derivará en una amputación mayor, infra o supracondílea (181).

Si se realiza una comparación entre personas con DM y personas sin DM, podemos observar que las personas con DM tienen un riesgo 15-31 veces superior de padecer una amputación en la extremidad inferior, que las personas sin DM (182). Estos datos devastadores, se suman a que cada 30 segundos en algún lugar del mundo una persona sufre la amputación, total o parcial, de la extremidad inferior a consecuencia de la DM (183).

La prevalencia de amputaciones a lo largo de la vida en personas con DM es del 2,0% (3). Un estudio reciente ha mostrado que las tasas de amputación mayor en los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos, ha disminuido significativamente entre los años 2000 y 2013 (184).

Los costes derivados de una amputación de PD varían de entre 35.000-45.000 USD en los países desarrollados, dependiendo del tipo de amputación, y se establecen en 5.000 USD en países en vías de desarrollo (31).



Abreviaturas: EE.UU.: Estados Unidos; DM: Diabetes *mellitus*.

Figura 19. Adaptado Fuente Barshe NR, et al. 2013. Relación superpuesta de los factores de riesgo asociados a la pérdida no traumática de la extremidad inferior en EE.UU.

Respecto a la mortalidad, la UPD, se ha determinado como un marcador de mortalidad, ya que un paciente que presenta una UPD, tiene 2,5 veces más probabilidades de fallecer que un paciente sin UPD (185). La tasa de mortalidad 5 años después de la ulceración se establece alrededor del 40,0% (186).

Además, la tasa de mortalidad está fuertemente asociada a la tasa de amputación mayor. La tasa de supervivencia a largo plazo, es peor en pacientes con amputación infracondílea frente a pacientes con otro tipo de amputación de miembro inferior (187). Además, hasta un 50,0% de los pacientes que reciben una amputación mayor, fallecen a los 5 años (186), suponiendo una medida de resultado peor que diferentes cánceres comunes, cómo se muestra en el Figura 20 (188).

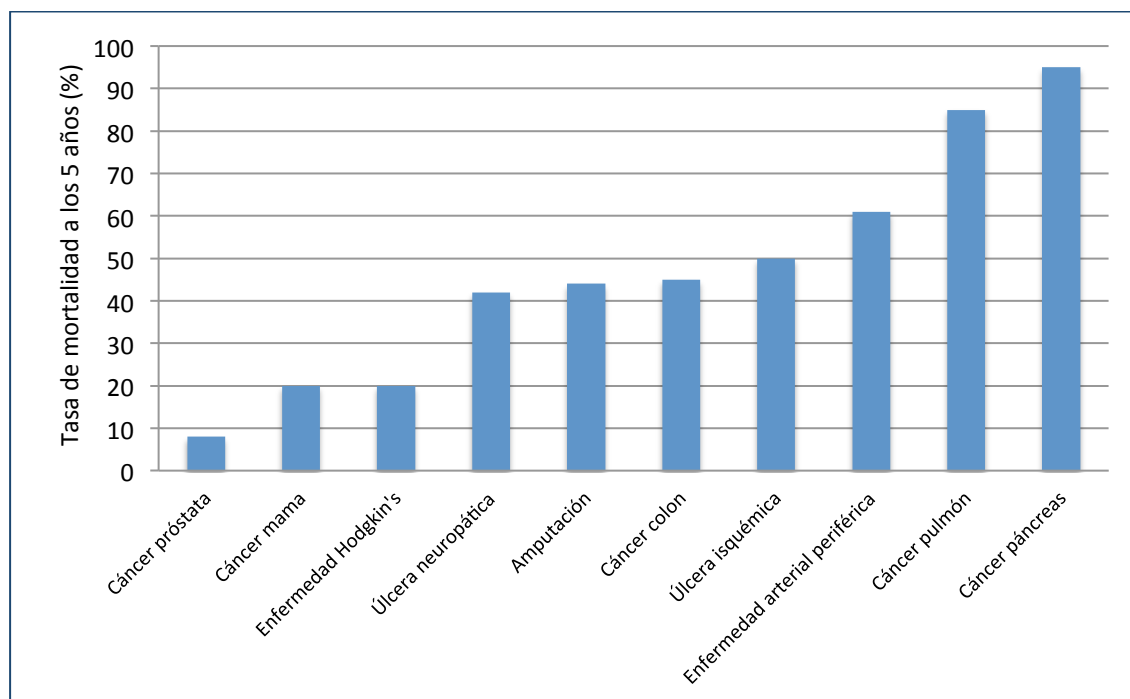


Figura 20. Adaptado Fuente Armstrong DG, et al. 2007. Tasas de mortalidad según patología.

Con un manejo integral del pie, se puede prevenir una gran proporción de amputaciones relacionadas con la DM (3), incluso cuando se realiza una amputación, la pierna contralateral y la vida del paciente se pueden salvar con un adecuado seguimiento de un equipo multidisciplinar, especialista en el manejo del PD (189).

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Durante varios años el Grupo de Investigación Interdisciplinar de Estudio de Pie Diabético de la Universidad Complutense de Madrid, ha demostrado la inquietud científica presente, acerca de la osteomielitis de PD y la necesidad de su conocimiento en profundidad, dando lugar a numerosos trabajos de interés científico. Siguiendo esta línea de investigación, la presente Tesis Doctoral pretende dar respuesta a las dudas y cuestiones existentes en el manejo de la osteomielitis de PD que aún están sin resolver.

El presente estudio ayudará a la mejora en la atención y cuidados integrales del PD, una vez se haya resuelto el proceso ulceroso e infeccioso. La literatura existente hasta la actualidad no manifiesta consenso en cuanto a los criterios de curación de la osteomielitis de PD, por lo que no se consideraría curada hasta pasados 12 meses después de la cicatrización de la úlcera. Existe ausencia de estudios que desarrollen esta teoría y describan que ocurre durante ese periodo de tiempo. A los 12 meses tras la cicatrización, tanto los parámetros de la analítica sanguínea, como la radiología del pie del paciente han variado notoriamente, desconociéndose la cronología y su posible implicación en el desarrollo de complicaciones. El estudio combinado de analítica y radiología seriada podría ser esencial como método preventivo o como método de diagnóstico precoz en pacientes con DM que han sufrido un proceso de osteomielitis.

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

Los pacientes que sufren un proceso de osteomielitis de Pie Diabético, asociado a una úlcera, presentan alteraciones analíticas y radiológicas que permiten identificar el pronóstico y evolución del proceso.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

1. Describir los parámetros analíticos relacionados con un proceso de osteomielitis de PD, en relación a la presentación clínica.
2. Describir y jerarquizar los signos radiológicos relacionados con un proceso de osteomielitis de PD.
3. Estudiar la relación existente entre los distintos signos radiológicos y la presentación clínica de la osteomielitis de PD.
4. Comparar el tiempo de cicatrización en distintos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de signos clínicos de infección, al aumento o no de los parámetros analíticos, a la presencia de los distintos signos radiológicos y de acuerdo al tratamiento recibido para el manejo de la osteomielitis.
5. Describir los criterios de curación de la osteomielitis en base a los parámetros analíticos y/o radiológicos.
6. Identificar la capacidad predictiva de los distintos parámetros analíticos y radiológicos ante la aparición de un evento de complicación.

MATERIAL Y MÉTODO

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. Descripción del estudio

5.1.1. Diseño del estudio

Estudio observacional prospectivo, en el que se han analizado los parámetros analíticos y los signos radiológicos de 116 pacientes con sospecha clínica de osteomielitis de PD, tras la cicatrización de la úlcera a estudio, y durante un período de 12 meses de seguimiento.

5.1.2. Duración del estudio

Los datos necesarios para cumplir los objetivos, fueron registrados en un total de 5 visitas por paciente. Todos los pacientes fueron seguidos durante 12 meses tras la cicatrización de la úlcera objeto a estudio. Se reclutaron un total de 116 pacientes, entre el periodo comprendido de noviembre de 2014 a noviembre de 2018.

5.1.3. Población de estudio

Se incluyeron en el estudio, los pacientes que de forma consecutiva, voluntariamente y cumpliendo los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión, previa firma del consentimiento informado (véase Anexo 1), acudieron a la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid.

5.1.4. Criterios de selección

Para que el sujeto fuese considerado idóneo para participar en el estudio, debió cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión del estudio en la primera visita. En el caso de que el sujeto presentase más de una úlcera sugestiva de estudio, se consideró, a criterio del investigador, como úlcera diana, la úlcera objeto de estudio a la que se

le asignó un número de identificación propio y un seguimiento individualizado.

5.1.4.1. Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos mayores de edad.
- Pacientes diagnosticados de DM tipo 1 o tipo 2, independientemente del tratamiento farmacológico que reciban.
- Pacientes con sospecha clínica de osteomielitis de PD: PTB positivo e imagen en radiología simple compatible con un proceso de osteomielitis.
- Pacientes con úlcera de PD sin restricción de tamaño, localización y tiempo de evolución.
- Pacientes sin alteración de las capacidades cognitivas.
- Pacientes autónomos y colaboradores.
- Pacientes que voluntariamente acepten ser incluidos en el estudio mediante la firma del consentimiento informado (véase Anexo 1).
- Pacientes que reciban tratamiento quirúrgico o médico para el manejo de la osteomielitis de PD.

5.1.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con contraindicaciones al tratamiento quirúrgico o médico de elección.
- Pacientes con infección sistémica que requieran hospitalización urgente.
- Pacientes que requieran amputación mayor (infra o supracondílea) para el manejo de la osteomielitis de PD.
- Pacientes con proceso agudo de Pie de Charcot.
- Pacientes con tratamientos que modifiquen los perfiles bioquímicos (corticoides orales o parenterales, inmunosupresores o agentes citotóxicos).
- Mujeres embarazadas o lactantes.

- Pacientes que rechacen ser incluidos en el estudio.

5.1.5. Método de asignación del tratamiento de la osteomielitis

Los pacientes candidatos a estudio, recibieron el tratamiento quirúrgico o médico para el manejo de la osteomielitis de PD según las recomendaciones previamente publicadas (139).

5.1.5.1. Tratamiento quirúrgico

Aquellos pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico, se sometieron a cirugía conservadora, consistente en la resección del hueso infectado y tejido blando necrótico e infectado, sin realizar amputación de ninguna parte del pie (154, 190, 191). Todos los procedimientos quirúrgicos se realizaron por el mismo cirujano (JLM), según el algoritmo terapéutico que se muestra en la Figura 21. Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico postquirúrgico según los resultados del antibiograma. El tipo de abordaje y el cierre, primera o segunda intención, se realizó a criterio del cirujano y de forma individualizada.

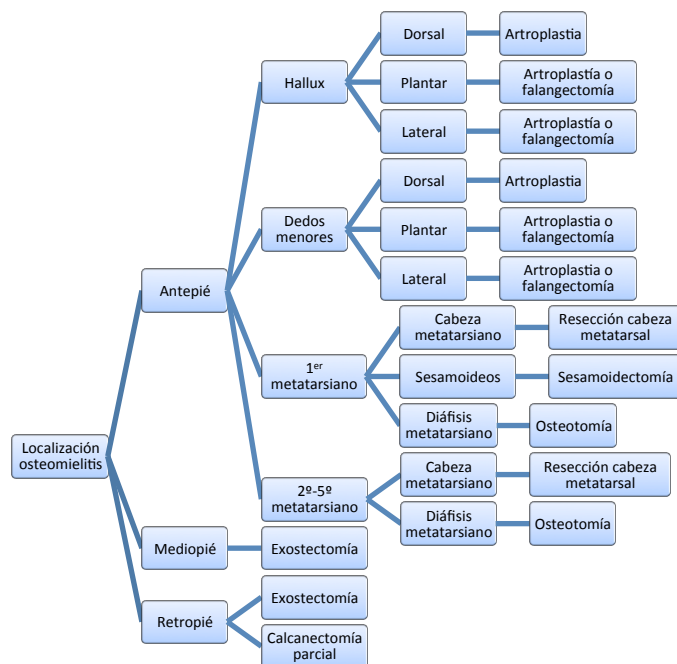


Figura 21. Algoritmo de decisión terapéutica para tratamiento quirúrgico.

5.1.5.2. Tratamiento médico

El tratamiento médico, basado en antibioterapia, para el manejo de la osteomielitis de PD, consistió inicialmente en tratamiento mediante antibiótico empírico (Figura 22) (81), modificado posteriormente de acuerdo a los resultados del antibiograma (cultivo óseo o de tejido profundo de la úlcera, con lavado previo de antibiótico de 48-72 horas), en los casos en los que fue posible la toma de muestra para cultivo microbiológico. El tratamiento antibiótico guiado por cultivo, se mantuvo durante 90 días (115, 151).

Severidad de la infección	Patógeno/s probable	Antibiótico
Moderada (tratamiento oral) Severa (tratamiento intravenoso)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus</i> spp Enterobacterias Anaerobios obligados	Levofloxacino
		Cefoxitina
		Ceftriaxona
		Ampicilina-Sulbactam
		Moxifloxacino
		Ertapenem
		Tigeciclina
		Levofloxacino o Ciprofloxacino con Clindamicina
		Imipenem-Cilastatina
	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	Linezolid
		Daptomicina
		Vancomicina
	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Piperacilina-Tazobactam
	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina Enterobacterias <i>Pseudomonas</i> Anaerobios obligados	Vancomicina más uno de los siguientes:
		• Ceftazidima
		• Cefepima
		• Piperacilina-Tazobactam
		• Aztreonam
		• Carbapenem

Figura 22. Terapia antibiótica empírica para tratamiento médico.

5.1.6. Cálculo del tamaño muestral

Para la determinación del tamaño muestral se utilizaron datos de los estudios previos realizados y las tasas de incidencia y prevalencia de la osteomielitis de PD, descritos en la literatura. En base a estos datos, se realizó una determinación del tamaño muestral mediante el programa GRANMO versión 7.0, estimándose necesaria una muestra de 80 pacientes, para una potencia de estudio del 80,0% y un error tipo 1 del 5,0%, con una tasa previsible de abandono del 15,0%.

5.2. Metodología y descripción de las variables:

Todos los participantes fueron informados sobre el estudio y sus objetivos, también se les indicó la confidencialidad y uso anónimo de sus datos para uso investigador. Cada paciente accedió voluntariamente a la inclusión en el estudio mediante la firma del consentimiento informado (véase Anexo 1). Se respetó el derecho del paciente a negarse a dar su consentimiento sin explicación. De esta forma y de acuerdo con la ley en vigor, Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999, de 13 de diciembre, y la ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, se garantizó la confidencialidad, guardando el anonimato de los datos.

5.2.1. Descripción de las variables

5.2.1.1. Variables dependientes

Las variables dependientes a estudio fueron las siguientes (véase Anexo 2):

- Parámetros analíticos: leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, VSG, glucemia, HbA1c, PCR, fosfatasa alcalina, albúmina y creatinina.
- Signos radiológicos: reacción o elevación del periostio, pérdida de la cortical con erosión, pérdida focalizada del patrón trabecular o

radiolucidez ósea, formación de hueso nuevo, esclerosis ósea con o sin erosión, sequestro, involucro, cloaca.

5.2.1.2. Variables independientes

Se consideraron variables independientes a estudio, todas las variables no referenciadas en el apartado anterior 5.2.1.1., y que se encuentran resumidas en el apartado de anexos 10.2. (véase Anexo 2).

5.3. Métodos de recogida de la información

Los datos correspondientes a los pacientes participantes de la investigación y de importancia para el estudio, se almacenaron en un cuaderno de recogida de datos (véase Anexo 3).

5.3.1. Diagnóstico de la osteomielitis

El diagnóstico de la osteomielitis de PD puede ser en primer lugar clínico (Figura 23), mediante la observación de dos o más signos clínicos de inflamación (dolor, rubor, calor e/o impotencia funcional) y supuración, o la presencia de cualquiera de los siguientes signos de infección propuestos por la guía IDSA (81), evidencia de respuesta inflamatoria sistémica, rápida progresión de la infección, extensa necrosis o gangrena, crepitación a la exploración o gas en partes blandas en las pruebas de imagen, extensas equimosis o petequias, bullas especialmente hemorrágicas, herida de nueva aparición, dolor fuera de proporción con los hallazgos clínicos, pérdida reciente de la función neurológica, isquemia crítica del miembro, pérdida extensa especialmente en mediopié y retropié, fracaso de la infección para mejorar con la terapia adecuada. En pacientes isquémicos, los signos clínicos de infección, pueden no ser tan evidentes.



Figura 23. Imagen de signos clínicos de infección.

Cuando una úlcera a pesar de recibir un tratamiento correcto, no cicatriza y no disminuye de profundidad, se debe sospechar de la presencia de osteomielitis. Además, se cuenta con el test del PTB (Figura 24), una prueba clínica que consiste en la palpación de hueso a través de la úlcera con un estilete estéril de punta roma. Por lo que, en presencia de signos clínicos de infección y PTB positivo, la posibilidad de presentar osteomielitis es altamente sugestiva, pero si no hay signos clínicos de infección y el PTB es negativo, no se puede descartar el diagnóstico de osteomielitis (102, 103).



Figura 24. Imagen del test PTB.

Se realizó un examen radiológico, mediante radiología simple digital, realizando dos proyecciones (dorso/plantar y lateral) (Figura 25) en cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. Los posibles cambios óseos que se van a observar en presencia de osteomielitis son: reacción o elevación del periostio, pérdida de la cortical con erosión, pérdida focalizada del patrón trabecular o radiolucidez ósea, formación de hueso nuevo, esclerosis ósea con o sin erosión, sequestro, involucro y/o cloaca (96). La ausencia de signos radiológicos compatibles con osteomielitis, se consideró cuando el paciente no presentaba ninguno de los signos anteriormente descritos. La radiografía simple, es la prueba de imagen diagnóstica de primera elección, aunque, los cambios óseos no se observan hasta pasadas 2-3 semanas del progreso de la osteomielitis (90, 102, 104). Por ello, se realizan radiografías seriadas cada 2-3 semanas.

El diagnóstico de la osteomielitis de PD, se estableció a través de la combinación del test del PTB y cambios radiológicos compatibles con osteomielitis en radiología simple (109).



Figura 25. Imagen de las proyecciones radiográficas.

5.3.2. Screening neurológico

La exploración neurológica se realizó mediante la evaluación de la sensibilidad superficial y profunda (26):

- Exploración de la sensibilidad superficial: se realizó mediante la exploración con el Monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07 - 10 g (Novalab Ibérica, Madrid, España) (46, 47) (Figura 26), evaluando diez puntos anatómicos del pie, nueve en la planta (primer, tercer y quinto pulpejo de los dedos, primera, tercera y quinta cabeza metatarsal, arco longitudinal interno, arco longitudinal externo y talón) y uno en el dorso (primer espacio intermetarsal) (Figura 27), sin visión directa del paciente. La ausencia de percepción de cuatro o más puntos se interpretó como la presencia de afectación de la sensibilidad protectora del pie.



Figura 26. Imagen del Monofilamento de Semmes-Weinstein.



Figura 27. Imagen de los 10 puntos de evaluación del Monofilamento de Semmes-Weinstein.

- Exploración de la sensibilidad profunda: se realizó mediante la exploración con el Biotensiómetro (Me.Te.Da. S.r.l., San Benedetto del Tronto, Italia) (51) (Figura 28), evaluando cinco puntos (maleolo tibial y peroneal, borde medial de la primera articulación metatarsofalángica, borde lateral de la quinta articulación metatarsofalángica y borde medial de la articulación interfalángica del hallux) (Figura 29), sin visión directa del paciente. La ausencia de percepción por encima de 25V es indicativo de afectación de la sensibilidad vibratoria.



Figura 28. Imagen del Biotensiómetro.



Figura 29. Imagen de los 5 puntos de evaluación del Biotensiómetro.

El diagnóstico de la neuropatía diabética se estableció con la afectación de al menos uno de los dos test.

5.3.3. Screening vascular

La exploración vascular se realizó mediante la evaluación del flujo sanguíneo y la perfusión sanguínea, con técnicas no invasivas (71):

- La evaluación clínica (71) se realizó mediante la palpación de pulsos distales del pie (arteria pedia y arteria tibial posterior), con el paciente en posición de decúbito supino (Figura 30).



Figura 30. Imagen de la palpación de los pulsos distales del pie.

- El ITB (64, 70, 71) se trata del valor numérico resultante de la división entre la TAS de tobillo y la TAS de brazo, obtenidas con Doppler portátil (Doppler II, Huntleigh Healthcare Ltd, Cardiff, Reino Unido) (Figura 31). La toma de la TAS de tobillo y brazo se realizó con el paciente en posición de decúbito supino, en el tobillo se realizó una medición tanto en la arteria pedia como en la arteria tibial posterior y en el brazo en la arterial braquial y en la arteria radial (Figura 31), tomándose la más alta de estas mediciones para realizar

el cálculo. Los valores compatibles con la normalidad se establecen entre 0,9-1,3.



Figura 31. Imagen de la evaluación del ITB mediante Doppler.

- El IDB (71) se trata del valor numérico resultante de la división entre la TAS de dedo (arteria digital), obtenida con fotopletismografía digital mediante el sistema SysToe (Atys medical, Soucieu-en-Jarrest, Francia) (Figura 32) y la TAS de brazo (arteria braquial o arteria radial, tomándose la más alta de estas mediciones), obtenida con Doppler portátil. Valores de IDB $<0,7$ son compatibles con EVP.



Figura 32. Imagen de la evaluación del IDB mediante el sistema SysToe.

- La $TcPO_2$ (71) se realizó con un monitor transcutáneo (TCM4, Radiometer Medical, Brønshøj, Dinamarca), midiendo la perfusión de los tejidos con un electrodo calibrado, colocado en el dorso del pie, en zona anatómica de recorrido de arteria pedia. El resultado se obtiene tras 10 minutos en mmHg (Figura 33). Los valores de normalidad se sitúan ≥ 30 mmHg.



Figura 33. Imagen de la evaluación de la perfusión de los tejidos del pie mediante $TcPO_2$.

El diagnóstico de EVP se estableció mediante la ausencia de palpación de pulsos distales del pie, valores de ITB $<0,9$, TAS de dedo <55 mmHg con un IDB $<0,7$ y $TcPO_2 <30$ mmHg (64).

5.3.4. Analítica sanguínea

La analítica sanguínea, se realizó mediante la extracción de sangre venosa a través de una venopunción preferiblemente en el área antecubital del brazo del paciente (vena cubital, cefálica o basílica) (Figura 34).



Figura 34. Imagen de la extracción de sangre venosa.

Los rangos normales de los parámetros analíticos, se definieron de la siguiente manera:

- Leucocitos: $4,4-11,0 \times 10^3/\mu\text{L}$.
- Neutrófilos: $1,6-6,8 \times 10^3/\mu\text{L}$.
- Linfocitos: $0,7-3,7 \times 10^3/\mu\text{L}$.
- Monocitos: $0,3-1,1 \times 10^3/\mu\text{L}$.
- Eosinófilos: $<0,5 \times 10^3/\mu\text{L}$.
- Basófilos: $<0,1 \times 10^3/\mu\text{L}$.
- VSG: $<20 \text{ mm/h}$.
- Glucemia: $70-100 \text{ mg/dl}$.
- HbA1c: $<6,5\%$.
- PCR: $<5 \text{ mg/l}$.
- Fosfatasa alcalina: $45-129 \text{ U/l}$.
- Albúmina: $3,2-4,8 \text{ g/dl}$.
- Creatinina: $<1,1 \text{ mg/dl}$.

5.3.5. Cultivo microbiológico e histopatológico

La muestra de tejido óseo o de tejido profundo de la úlcera, para el cultivo basal, se obtuvo a través de la úlcera (Figura 35). En los pacientes tratados mediante tratamiento quirúrgico se obtuvo si fue posible, muestra ósea y/o de tejido blando durante la intervención quirúrgica (Figura 36). El estudio de las muestras, se realizó mediante cultivo microbiológico con técnica convencional (cultivo aeróbico), en los casos en los que se obtuvo muestra suficiente para el análisis.



Figura 35. Imagen de la toma de muestra de tejido a través de la úlcera.

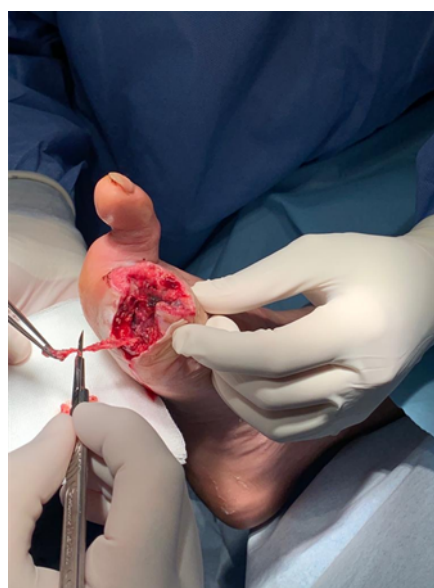


Figura 36. Imagen de la toma de muestra de tejido durante la intervención quirúrgica

La muestra ósea para análisis histopatológico (Figura 37) se obtuvo de forma intraoperatoria, por el mismo cirujano (JLM), por lo que sólo es aplicable a los sujetos que recibieron tratamiento quirúrgico. La confirmación diagnóstica, se realizó mediante la anatomía patológica, en aquellos pacientes en los que se pudo tomar muestra ósea suficiente para su análisis (99).

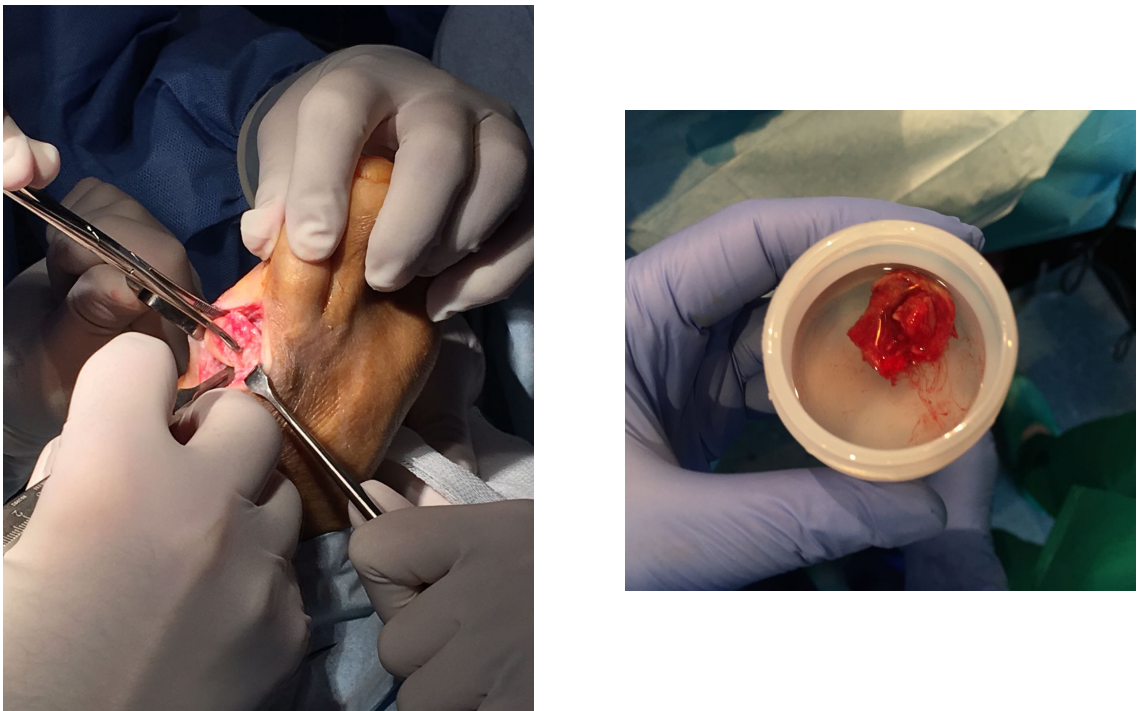


Figura 37. Imagen de la toma de muestra ósea para análisis histopatológico

Para la toma y transporte de las muestras, se utilizó el protocolo establecido por el laboratorio, realizando la toma de muestra mediante una técnica aséptica (33) y el envío de la misma en contenedores estériles individuales.

5.3.6. Fotografía digital

El registro de fotografía digital de la UPD y el tejido cicatricial durante el seguimiento, se realizó con la cámara digital PowerShot G7 X Mark II de 20,1 megapíxeles (Canon®, Tokio, Japón).

5.3.7. Cicatrización de la úlcera

La cicatrización de la úlcera se definió como la epitelización completa de la misma, en ausencia de exudado y signos de inflamación local, durante al menos siete días (192).

5.3.8. Seguimiento de los pacientes

Una vez realizado el diagnóstico clínico de la osteomielitis, se pautó el tratamiento más adecuado de la misma, según el protocolo previamente descrito, por lo que los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente o tratados exclusivamente con antibioterapia.

El seguimiento de los pacientes se realizó conforme al siguiente calendario:

- Visita 0 o screening: el paciente acude a la Unidad de Pie Diabético, presentando una lesión ulcerosa clínicamente sugestiva de presencia de osteomielitis, por lo que y según protocolo se realiza PTB y radiografía simple (dos proyecciones, dorso/plantar y lateral), una vez confirmada la osteomielitis, se realizan las siguientes intervenciones:
 - Valoración de los criterios de inclusión y exclusión.
 - Información al paciente sobre la investigación a realizar. Entrega del documento informativo (véase Anexo 4).
 - Entrega del consentimiento informado (véase Anexo 1).
 - Comunicación del procesamiento de datos según la Ley Orgánica 15/99 del 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD).
 - Firma del consentimiento informado (véase Anexo 1).
 - Registro de la fecha de la visita.
 - Recogida de datos demográficos y médicos en el cuaderno de recogida de datos (véase Anexo 3).
 - Realización y registro de screening neurológico.
 - Realización y registro de screening vascular.
 - Realización de analítica sanguínea.

- Toma de cultivo microbiológico.
 - Toma de cultivo histopatológico.
 - Realización de fotografía digital.
- Visita 1: cicatrización de la úlcera. Una vez haya cicatrizado la lesión ulcerosa, independientemente del tratamiento recibido para el manejo de la osteomielitis de PD, se procede a lo siguiente:
 - Registro de la fecha de cierre.
 - Registro del tratamiento recibido para el manejo de la osteomielitis de PD.
 - Realización de fotografía digital.
 - Realización de analítica sanguínea.
 - Realización de radiografía simple (dos proyecciones, dorso/plantar y lateral).
 - Registro de tejido cicatricial.
 - Registro del estilo de vida del paciente.
 - Registro de la descarga pautada al paciente.
- Visita 2: tras 1 mes de la cicatrización. Se procede a lo siguiente:
 - Realización de fotografía digital.
 - Realización de analítica sanguínea.
 - Realización de radiografía simple (dos proyecciones, dorso/plantar y lateral).
 - Registro de tejido cicatricial.
 - Registro de eventos de complicación.
- Visita 3: tras 6 meses de la cicatrización. Se procede a lo siguiente:
 - Realización de fotografía digital.
 - Realización de analítica sanguínea.
 - Realización de radiografía simple (dos proyecciones, dorso/plantar y lateral).
 - Registro de tejido cicatricial.
 - Registro de eventos de complicación.

- Visita 4: tras 12 meses de la cicatrización. Se procede a lo siguiente:
 - Realización de fotografía digital.
 - Realización de analítica sanguínea.
 - Realización de radiografía simple (dos proyecciones, dorso/plantar y lateral).
 - Registro de tejido cicatricial.
 - Registro de eventos de complicación.

Los pacientes fueron seguidos, hasta la finalización del tiempo de seguimiento (12 meses), cualquier evento adverso que causara finalización prematura en el estudio o la muerte.

5.4. Abandono o retirada del estudio

Los pacientes pudieron expresar con total libertad su derecho a retirarse del estudio, libremente y cuando lo desearan sin explicación y sin perjuicios futuros, para ello debieron firmar la carta de revocación del consentimiento informado (véase Anexo 5), y automáticamente sus datos fueron retirados del estudio.

Los pacientes pudieron ser excluidos del estudio por las siguientes razones: finalización anticipada del estudio, desarrollo de cualquier evento clínico contradictorio a la investigación, pérdida del paciente y/o decisión del investigador.

En el caso de exclusión de algún sujeto, se elaboró un informe escrito en el cuaderno de recogida de datos incluyendo la fecha y el motivo de la exclusión.

5.5. Plan de trabajo

El equipo de investigación se compuso de dos grupos:

- Primer grupo: formado por el director y tutor, Prof. Dr. José Luis Lázaro Martínez, cuya función principal fue la supervisión del diseño

metodológico, el análisis de campo, el calendario de asistencia y la coordinación del resto del equipo de trabajo.

- Segundo grupo: formado por la investigadora, Dña. Aroa Tardáguila García, cuya función fue realizar la recogida de las variables desarrolladas en el apartado de la metodología (véase Anexo 2) y el análisis estadístico cumpliendo el siguiente calendario:
 - Captación de pacientes de la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid y recogida de datos.
 - Introducción de los datos recogidos en un registro informático y revisión de las variables recogidas.
 - Primer análisis estadístico para identificar y valorar el desarrollo del estudio. Realización de las primeras publicaciones incluyendo los resultados de los estudios preliminares de cara a crear nuevas expectativas en publicaciones internacionales y comparación con guías previas.
 - Redacción del proyecto, realizándose la memoria final, donde se incluye: título, introducción, justificación, hipótesis, objetivos, metodología, resultados, discusión y conclusiones.

5.6. Aspectos éticos

Se obtuvo la aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico San Carlos (véase Anexo 6) y el estudio se completó de acuerdo con las normas éticas del comité responsable. Los autores, declaran que han cumplido con el Código de ética de la Declaración de Helsinki (193).

Durante la realización del estudio, la normativa vigente en materia de protección de datos, corresponde a la Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/1999, del 13 de diciembre, y la ley 41/2002, del 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y

obligaciones en materia de información y documentación clínica. Dado que todos los participantes habían finalizado el estudio a fecha de entrada en vigor de la nueva Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales 3/2018, del 5 de diciembre, no fue necesario la solicitud de consentimiento a ninguno de los participantes en la investigación.

5.7. Medidas de resultado

La variable principal de resultado evaluada en este trabajo, fue el “criterio de curación de la osteomielitis”, definido como la normalización de los parámetros analíticos y la ausencia de signos radiológicos de osteomielitis.

Debido a que tanto los niveles de glucemia como los niveles de HbA1c anormalmente elevados, se consideran propios de la DM, no se han tenido en cuenta dentro de la definición de curación analítica, alcanzándose con la normalización de los valores de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, VSG, PCR, fosfatasa alcalina, albúmina y creatinina.

Los signos radiológicos de osteomielitis los hemos jerarquizado en 5 categorías, considerándose aquellos con mayor relevancia para el diagnóstico de la osteomielitis los de más frecuente aparición como primer signo radiológico. Las agrupaciones son las siguientes:

- Pérdida focalizada del patrón trabecular o radiolucidez ósea.
- Reacción o elevación del periostio.
- Secuestro.
- Pérdida de la cortical con erosión.
- Otro tipo de signo: formación de hueso nuevo, esclerosis ósea con o sin erosión, involucro y cloaca. Categoría codificada donde agrupamos el resto de signos radiológicos de menor frecuencia de aparición.

La no aparición de cualquiera de los signos radiológicos arriba descritos es considerada como curación radiológica.

Se evaluó como variable de resultado secundaria el “evento de complicación” durante el seguimiento (12 meses tras la cicatrización), definido como aparición de recidiva de osteomielitis, nuevo caso de osteomielitis, infección de partes blandas, recurrencia de úlcera, reulceración, amputación menor, amputación mayor, fallecimiento y/u otros.

A continuación se definen cada uno de los eventos de complicación registrados en este trabajo de investigación:

- Recidiva de osteomielitis: reinfección ósea localizada en el mismo hueso con antecedentes de osteomielitis de Pie Diabético.
- Nuevo caso de osteomielitis: nueva infección ósea localizada en un hueso del pie, en un paciente con antecedentes de osteomielitis de Pie Diabético, independientemente de la localización previa de la infección.
- Infección de partes blandas: infección de la piel, que se puede extender a estructuras más profundas, sin afectar al hueso, según los criterios de la guía IDSA (81).
- Recurrencia de úlcera: nueva úlcera, situada en la misma localización donde se presentó la úlcera a estudio.
- Reulceración: nueva úlcera independientemente de la localización y el tiempo de la úlcera a estudio.
- Amputación menor: resección de un segmento de la extremidad distal al tobillo. Los principales niveles de amputación menor son: amputación digital, amputación transmetatarsal, amputación de Lisfranc, amputación de Chopart y amputación de Syme.
- Amputación mayor: resección de un segmento de la extremidad proximal al tobillo. Los principales niveles de amputación mayor son: amputación infracondílea y amputación supracondílea.
- Fallecimiento: exitus del paciente.
- Otros: eventos relacionados con el síndrome de Pie Diabético.

5.8. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS® versión 20.0 para iOS (SPSS, Inc. Chicago, IL).

La descripción de la muestra se ha expuesto mediante tablas y gráficos, expresándose las variables cualitativas o categóricas en frecuencia (n) y porcentaje (%) y las variables cuantitativas en media y desviación estándar.

Para comprobar la asociación entre las variables cualitativas se utilizó la prueba Chi Cuadrado si el valor de la frecuencia esperada era superior a 5 en más del 75,0% de las asociaciones incluyendo la corrección de Yates y se utilizó la prueba exacta de Fisher cuando la frecuencia esperada era inferior a 5 en más del 20,0% de las asociaciones. En las asociaciones significativas entre variables cualitativas se calculó el Odds Ratio, para determinar el riesgo de padecer la enfermedad.

Antes de utilizar las pruebas de contraste de hipótesis se estudió la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución de las variables cuantitativas o escalares. Para la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se utilizó la prueba t-student y su alternativa no paramétrica la prueba U de Mann Whitney si la distribución no era normal.

Para la determinación del parámetro analítico con mejor poder discriminativo para la aparición de evento se realizó un análisis mediante curvas ROC. Se calculó el área bajo la curva y la determinación del punto de corte con mejor poder discriminativo de cada uno de los parámetros analíticos.

Se utilizó el método de Kaplan-Meier para describir la supervivencia del tiempo libre de evento de complicación de los pacientes, a los 12 meses de seguimiento, y la prueba log-rank para comparar esta supervivencia entre los dos grupos de tratamiento de la osteomielitis, tratamiento quirúrgico frente a tratamiento médico.

Con las variables de asociación se probaron modelos predictivos mediante regresión logística binaria. Para comprobar los aspectos que se asocian con la aparición de evento de complicación, se incluyeron en el análisis las variables que habían mostrado asociación previa y las que se consideraron como clínicamente relevantes. La selección de variables incluidas en el modelo se llevó a cabo mediante un método automático “por pasos hacia adelante (Wald)”. El ajuste del modelo se comprobó con el test de Hosmer-Lemeshow y el modelo final se valoró con las medidas de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN. Mediante una curva ROC se analizó el área bajo la curva y su intervalo de confianza al 95%.

5.9. Análisis descriptivo de la muestra

La Figura 38, refleja como de los 136 pacientes candidatos a participar en el estudio, finalmente se incluyeron un total de 116 pacientes con osteomielitis de PD, que recibieron tratamiento quirúrgico o médico de acuerdo a las indicaciones previamente descritas.

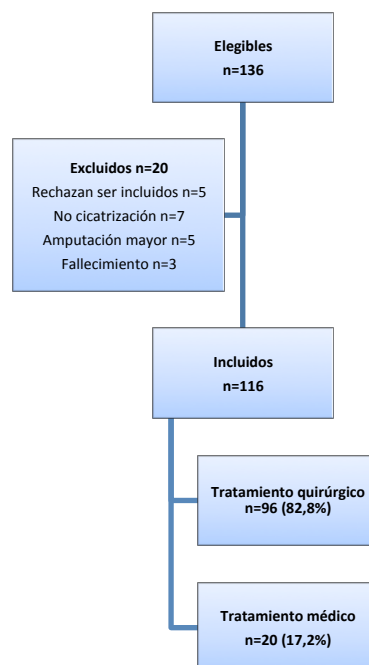


Figura 38. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

Los datos recogidos respecto a las características demográficas de la muestra incluida en el estudio se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos de la muestra.

Variable		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Variable	Media	Desviación estándar
Sexo	Hombre	96	82,8	Edad	62,9	±10,1
	Mujer	20	17,2			
Tipo DM	Tipo 1	12	10,3	IMC	28,3	±5,5
	Tipo 2	104	89,7			
Tratamiento DM	Insulina	65	56,0	Años evolución DM	17,5	±12,3
	ADO	34	29,3			
	Ambas	17	14,7			
Antecedentes UPD		94	81,0	Glucemia (mg/dL)	141,4	±54,6
Antecedentes amputación		77	66,4	HbA1c (%)	8,1	±6,1
Hipertensión arterial		93	80,2			
Hipercolesterolemia		77	66,4			
Retinopatía diabética		40	34,5			
Nefropatía diabética		27	23,3			
Antecedentes cardiovasculares		47	40,5			
Tabaquismo		27	23,3			
Enolismo		8	6,9			

Abreviaturas: DM: Diabetes *mellitus*; ADO: antidiabético oral; UPD: úlcera de Pie Diabético; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glicosilada.

La Tabla 2, resume los datos de screening neurológico, poniendo de manifiesto el padecimiento de la neuropatía diabética en 116 (100,0%) de los pacientes. Por otro lado, también se resumen los datos correspondientes al screening vascular en la Tabla 3, indicando que la EVP estuvo presente en 48 (41,4%) pacientes.

Tabla 2. Datos screening neurológico de la muestra.

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Afectación sensibilidad superficial	116	100,0
Afectación sensibilidad profunda	116	100,0
Presencia de neuropatía diabética	116	100,0

Tabla 3. Datos screening vascular de la muestra.

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Pulso pedio no palpable	50	43,1
Pulso tibial posterior no palpable	53	45,7
Variable	Media	Desviación estándar
ITB	0,8	±0,5
IDB	0,4	±0,4
TcPO ₂	34,1	±13,9

Abreviaturas: ITB: índice tobillo-brazo; IDB: índice dedo-brazo; TcPO₂: presión transcutánea de oxígeno.

El tiempo medio de evolución de la UPD, previo al diagnóstico de la osteomielitis, fue de $15,7 \pm 32,1$ semanas, su localización, se muestra en la Figura 39, donde se puede observar que la localización más frecuente de las UPD incluidas en el estudio, fue el antepié.

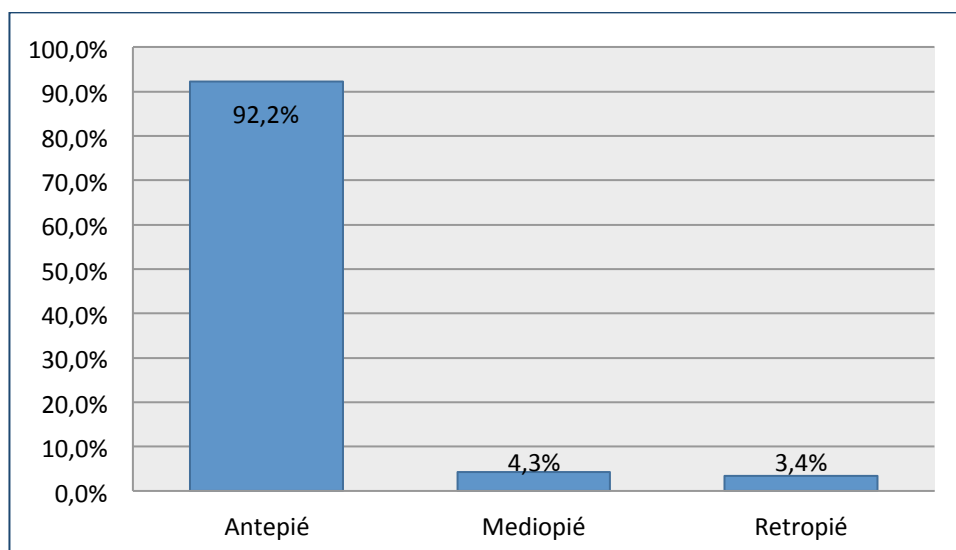


Figura 39. Gráfico de la localización de las UPD a estudio.

Las úlceras fueron en mayor porcentaje exudativas 93 (80,2%), los diferentes tipos de exudado de las mismas se muestran en la Figura 40. El mal olor, estuvo presente en 17 (14,7%) de las úlceras. En cuanto a la viabilidad del lecho de la úlcera, 114 (98,3%) pacientes presentaron úlcera con lecho no viable, los tipos de tejido presentes en el lecho de la úlcera, se pueden observar en la Figura 41. Continuando con la descriptiva de la úlcera a estudio, los tipos de borde de la úlcera se muestran en la Figura 42.

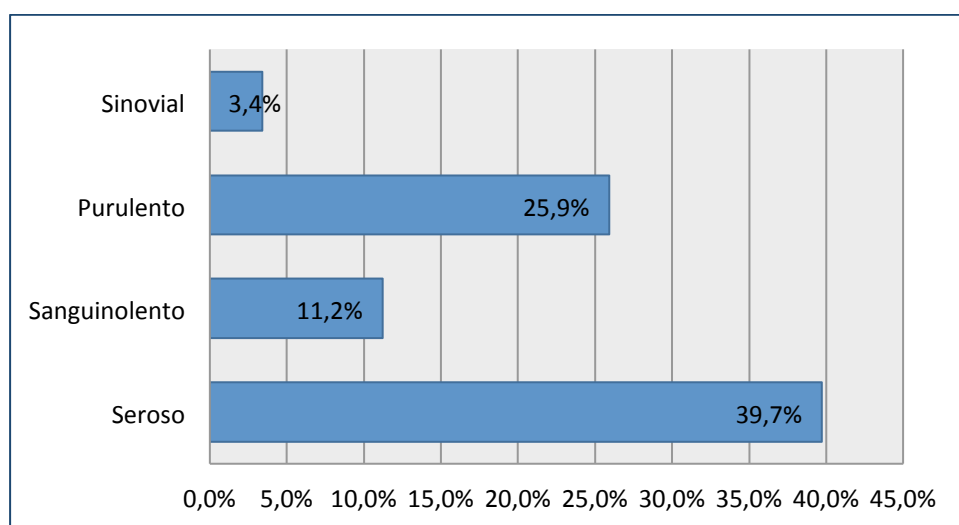


Figura 40. Gráfico del tipo de exudado de las UPD a estudio.

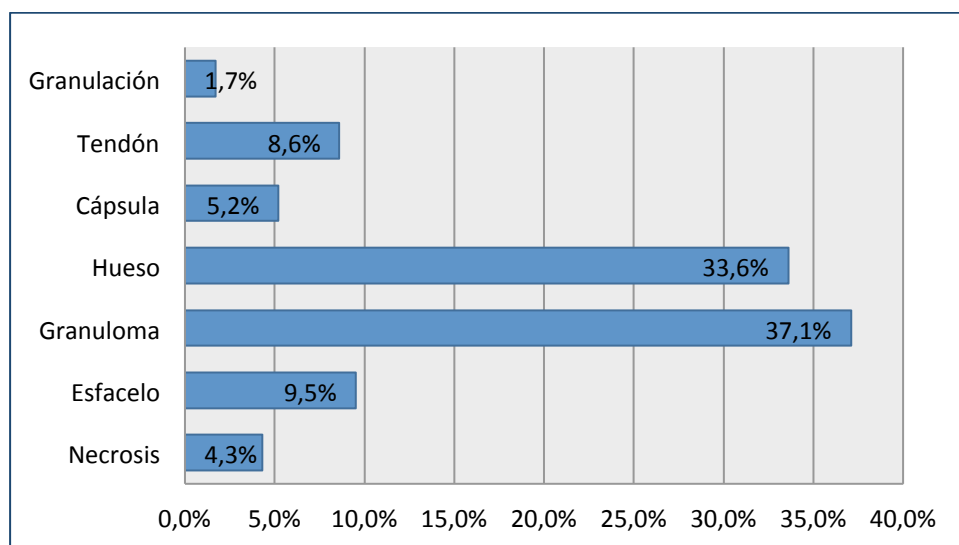


Figura 41. Gráfico del tipo de tejido del lecho de las UPD a estudio.

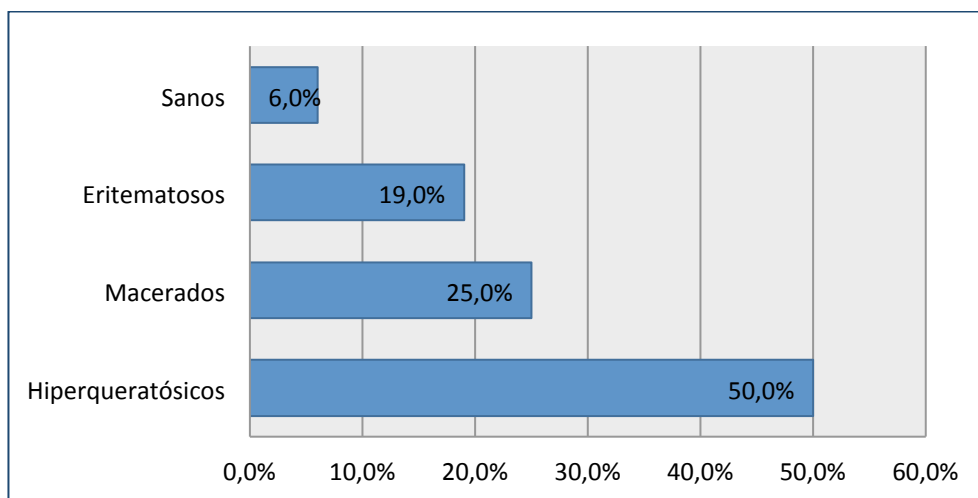


Figura 42. Gráfico del tipo de bordes de las UPD a estudio.

Un total de 68 (58,6%) úlceras, se clasificaron como Texas IIIB y 48 (41,4%) como Texas IIID. Todas las úlceras 116 (100%) fueron clasificadas como Wagner 3 y de acuerdo a la clasificación de PEDIS, 104 (89,7%) fueron PEDIS 3 y 12 (10,3%) PEDIS 4.

En cuanto a la presencia de signos clínicos de infección, 72 (62,1%) de las úlceras presentaron signos clínicos de infección asociados a la osteomielitis. La descripción de los diferentes hallazgos clínicos de infección se muestran en la Figura 43.

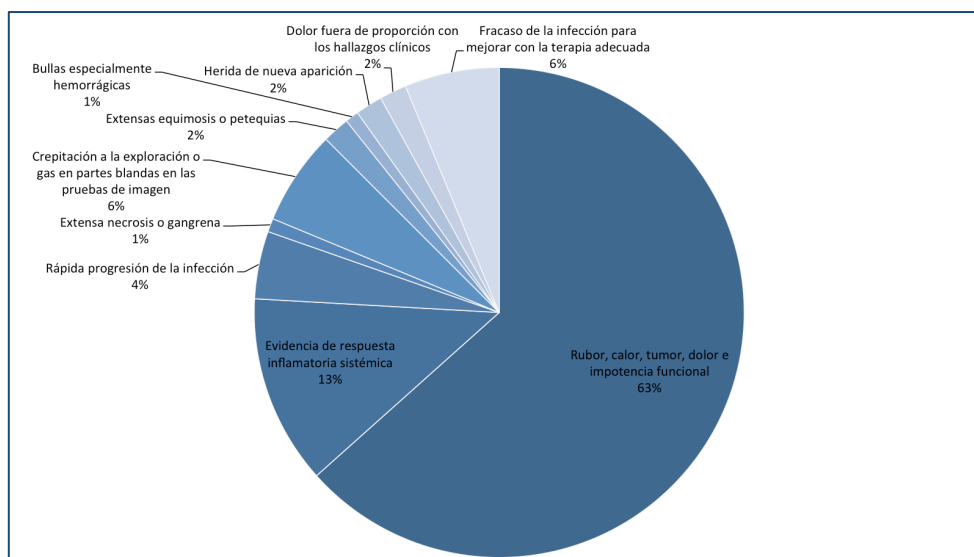


Figura 43. Gráfico de los signos clínicos de infección de las UPD a estudio.

Con respecto al manejo local de las úlceras, en 113 (97,4%) pacientes se utilizó un apósito antimicrobiano y vendaje semicompresivo. Los sistemas de descarga de fase aguda, aplicados en los pacientes incluidos en el estudio, se muestran en la Figura 44.

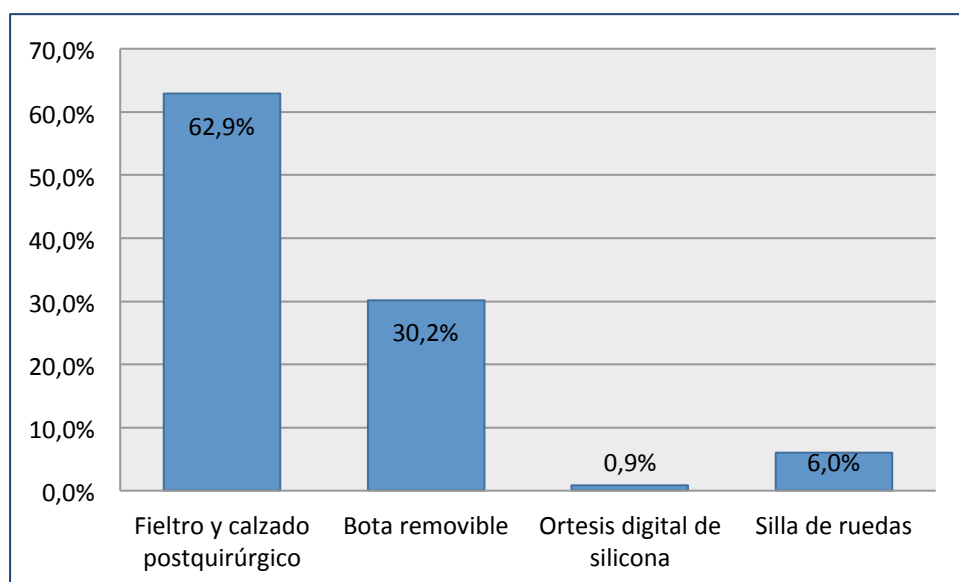


Figura 44. Gráfico de los sistemas de descarga de las UPD a estudio.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

En este capítulo, se detallan los resultados correspondientes al análisis estadístico de las variables a estudio.

6.1. Parámetros analíticos

El valor de los diferentes parámetros de la analítica sanguínea de los pacientes incluidos en el estudio, en la visita 0, se reflejan en la Tabla 4. En la Tabla 5, se encuentran resumidos los parámetros analíticos que se encontraban elevados en el diagnóstico de la osteomielitis.

Tabla 4. Valor de los parámetros analíticos de la muestra en la visita 0.

Parámetro analítico	Media	Desviación estándar
Leucocitos	8,7	±2,5
Neutrófilos	5,6	±2,3
Linfocitos	2,1	±0,9
Monocitos	0,7	±0,5
Eosinófilos	0,3	±0,2
Basófilos	0,04	±0,04
VSG	34,3	±28,4
Glucemia	142,0	±53,2
HbA1c	7,6	±1,6
PCR	19,2	±38,4
Fosfatasa alcalina	99,6	±46,5
Albúmina	4,0	±0,6
Creatinina	1,6	±1,7

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 5. Parámetros analíticos elevados de la muestra en la visita 0.

Parámetro analítico elevado	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Leucocitos	20	17,2
Neutrófilos	21	18,1
Linfocitos	4	3,4
Monocitos	6	5,2
Eosinófilos	5	4,3
VSG	67	57,8
Glucemia	84	72,4
HbA1c	99	85,3
PCR	70	60,3
Fosfatasa alcalina	18	15,5
Albúmina	2	1,7
Creatinina	40	34,5

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

6.2. Signos radiológicos

Los signos radiológicos compatibles con osteomielitis que mostraron los pacientes incluidos en el estudio, en la visita 0, se resumen en la Tabla 6. Así mismo, la distribución del hueso afectado por osteomielitis se encuentra resumida en la Tabla 7.

Tabla 6. Signos radiológicos de osteomielitis de la muestra en la visita 0.

Signo radiológico	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Reacción o elevación del periostio	39	17,6
Pérdida de la cortical con erosión	49	22,2
Pérdida focalizada del patrón trabecular o radiolucidez ósea	75	34,0
Secuestro	28	12,7
Otro tipo de signo	30	13,6

Tabla 7. Hueso afectado por osteomielitis en la muestra.

Hueso afectado	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Hallux	Falange distal	12
	Falange proximal	2
Segundo dedo	Falange distal	3
	Falange media	3
	Falange proximal	5
Tercer dedo	Falange distal	4
	Falange media	2
	Falange proximal	3
Cuarto dedo	Falange distal	2
	Falange media	4
	Falange proximal	3
Quinto dedo	Falange distal	1
	Falange media	2
	Falange proximal	1
Sesamoideos	2	1,7
Primer metatarsiano	14	12,1
Segundo metatarsiano	9	7,8
Tercer metatarsiano	9	7,8
Cuarto metatarsiano	10	8,6
Quinto metatarsiano	18	15,5
Escafoides	3	2,6
Calcáneo	4	3,4

6.3. Tratamiento antibiótico empírico

Los datos correspondientes a la pauta de tratamiento antibiótico empírico que se pautó a los pacientes incluidos en el estudio, se muestran resumidos en la Tabla 8.

Tabla 8. Pauta de tratamiento antibiótico empírico de la muestra.

Antibiótico empírico	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Amoxicilina/Ácido clavulánico	51	44,0
Levofloxacino	27	23,3
Ciprofloxacino	16	13,8
Levofloxacino/Clindamicina	15	12,9
Ciprofloxacino/Clindamicina	3	2,6
Cotrimoxazol	2	1,7
Vancomicina	2	1,7

6.4. Cultivo basal

Se obtuvo muestra de tejido para cultivo microbiológico en 78 (67,2%) pacientes. Dieciséis (20,5%) fueron muestras de tejido óseo y 62 (79,5%), muestras de tejido profundo de la úlcera. Sesenta y siete (85,9%) cultivos fueron positivos y 11 (14,1%) negativos. Dentro de los cultivos positivos, 43 (64,2%) fueron monomicrobianos y 24 (35,8%) polimicrobianos, dando lugar al aislamiento de las bacterias que se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Bacterias aisladas en las muestras de cultivo basal.

Bacteria aislada	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	24	24,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14	14,4
<i>Corynebacterium</i>	12	12,4
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	6,2
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	5	5,2
<i>Enterococcus</i>	5	5,2
<i>Escherichia coli</i>	3	3,1
<i>Streptococcus viridans</i>	3	3,1
<i>Staphylococcus capitis</i>	3	3,1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	3,1
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	2	2,1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	2,1
<i>Enterobacter aerogens</i>	2	2,1
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2,1
<i>Proteus vulgaris</i>	2	2,1
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	2	2,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1,0
<i>Serratia marcescens</i>	1	1,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1,0
<i>Acinobacter</i>	1	1,0
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	1,0
<i>Streptococcus mitis</i>	1	1,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1,0

6.5. Tratamiento osteomielitis

En cuanto al manejo de la osteomielitis de los pacientes incluidos en el estudio, 96 (82,8%) pacientes recibieron tratamiento quirúrgico, y 20

(17,2%) tratamiento médico. Los datos referentes a ambos tratamientos se muestran a continuación.

6.5.1. Tratamiento quirúrgico

Los tipos de intervención quirúrgica realizados a los 96 pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico, se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Tipos de intervención quirúrgica realizadas.

Intervención quirúrgica	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Resección de la cabeza metatarsal	33	34,4
Osteotomía	20	20,8
Artroplastia	18	18,8
Falangectomía	18	18,8
Exostectomía	3	3,1
Sesamoidectomía	2	2,1
Calcanectomía parcial	2	2,1

6.5.1.1. Microbiología

En este apartado, se muestran los datos microbiológicos correspondientes a los cultivos de tejido tomados durante la cirugía.

6.5.1.1.1. Cultivo de tejido óseo intraquirúrgico

Se tomó muestra ósea para cultivo microbiológico en 64 (66,7%) pacientes, de los cuales 45 (70,3%) fueron positivos. Doce (26,7%) resultados de cultivo fueron polimicrobianos y 33 (73,3%) monomicrobianos. Las bacterias aisladas en los cultivos óseos intraquirúrgicos se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Bacterias aisladas en las muestras de tejido óseo intraquirúrgico.

Bacteria aislada	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	22,8
<i>Corynebacterium</i>	10	17,5
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	8	14,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	8,8
<i>Enterococcus</i>	5	8,8
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2	3,5
<i>Escherichia coli</i>	2	3,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	3,5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	3,5
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1	1,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1,8
<i>Morganella morganii</i>	1	1,8
<i>Staphylococcus auricularis</i>	1	1,8
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	1,8
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	1,8
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	1	1,8

6.5.1.1.2. Cultivo de tejido blando intraquirúrgico

Respecto a la muestra de tejido blando intraquirúrgico, se tomó en 45 (46,9%) pacientes, de los cuales 35 (77,8%) fueron positivos, 11 (31,4%) polimicrobianos y 24 (68,6%) monomicrobianos. Las bacterias aisladas en los cultivos de tejido blando intraquirúrgico se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Bacterias aisladas en las muestras de tejido blando intraquirúrgico.

Bacteria aislada	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	25,5
<i>Corynebacterium</i>	11	23,4
<i>Enterococcus</i>	7	14,9
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	5	10,6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	4,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	4,3
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	2,1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2,1
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	2,1
<i>Finexgoldia magna</i>	1	2,1
<i>Proteus vulgaris</i>	1	2,1
<i>Escherichia coli</i>	1	2,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2,1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	2,1

6.5.1.2. Histología

Se obtuvo muestra ósea para el análisis histopatológico en 66 (68,8%) pacientes, 57 (86,4%) muestras fueron positivas. La distribución de las muestras positivas según la clasificación histopatológica de la osteomielitis se muestra en el Tabla 13.

Tabla 13. Clasificación histopatológica de la osteomielitis.

Tipo de osteomielitis	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Aguda	Osteomielitis aguda	14
	Osteomielitis crónica agudizada	1
Crónica	Osteomielitis crónica	17
	Fibrosis	25

6.5.2. Tratamiento médico

Los antibióticos pautados en los 20 pacientes tratados con tratamiento médico para la osteomielitis de PD se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14. Antibióticos pautados en los pacientes con tratamiento médico de la osteomielitis.

Antibiótico	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Amoxicilina/Ácido clavulánico	7	35,0
Levofloxacino	6	30,0
Ciprofloxacino	3	15,0
Levofloxacino/Clindamicina	2	10,0
Vancomicina	2	10,0

6.5.2.1. Microbiología

Se realizó toma de muestra de tejido para cultivo microbiológico en 12 (60,0%) pacientes, 4 (33,4%) de tejido óseo y 8 (66,7%) de tejido blando. Once (91,7%) cultivos fueron positivos, 4 (36,4%) polimicrobianos y 7 (63,6%) monomicrobianos. Las bacterias aisladas se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Bacterias aisladas en las muestras de tejido de los pacientes con tratamiento médico de la osteomielitis.

Bacteria aislada	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	23,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	23,5
<i>Corynebacterium</i>	3	17,6
<i>Serratia marcescens</i>	1	5,9
<i>Enterococcus</i>	1	5,9
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	5,9
<i>Enterobacter aerogens</i>	1	5,9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	5,9
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	5,9

6.6. Visitas de seguimiento

En este apartado se reflejan los datos correspondientes a las visitas de seguimiento realizadas en los pacientes incluidos en el estudio.

6.6.1. Visita 1

Una vez confirmada la cicatrización de las úlceras a estudio, se registró la media de cicatrización desde el diagnóstico de la osteomielitis, siendo de $15,8 \pm 9,7$ semanas.

Los valores correspondientes a los parámetros analíticos recogidos en la visita 1 se muestran en la Tabla 16, así mismo los diferentes parámetros analíticos con valores elevados en la visita 1 se reflejan en la Tabla 17.

Tabla 16. Valor de los parámetros analíticos en la visita 1.

Parámetro analítico	Media	Desviación estándar
Leucocitos	8,2	$\pm 2,4$
Neutrófilos	4,9	$\pm 2,1$
Linfocitos	2,8	$\pm 5,6$
Monocitos	0,8	$\pm 1,3$
Eosinófilos	0,5	$\pm 2,5$
Basófilos	0,1	$\pm 0,2$
VSG	21,7	$\pm 19,4$
Glucemia	141,8	$\pm 60,7$
HbA1c	7,9	$\pm 6,5$
PCR	6,1	$\pm 10,0$
Fosfatasa alcalina	93,7	$\pm 31,4$
Albúmina	4,1	$\pm 0,5$
Creatinina	1,6	$\pm 1,6$

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 17. Parámetros analíticos elevados en la visita 1.

Parámetro analítico elevado	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Leucocitos	8	6,9
Neutrófilos	9	7,8
Linfocitos	6	5,2
Monocitos	6	5,2
Eosinófilos	9	7,8
VSG	38	32,8
Glucemia	75	64,7
HbA1c	96	82,8
PCR	33	28,4
Fosfatasa alcalina	8	6,9
Albúmina	3	2,6
Creatinina	1	0,9

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

En la Tabla 18, se muestran los hallazgos radiológicos presentes en las radiografías simples de la visita 1.

Tabla 18. Hallazgos radiológicos en la visita 1.

Hallazgo radiológico	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sin cambios	110	90,2
Reacción o elevación del periostio	1	0,8
Pérdida de la cortical con erosión	1	0,8
Pérdida focalizada del patrón trabecular o radiolucidez ósea	4	3,3
Secuestro	1	0,8
Otro tipo de signo	5	4,1

El tejido cicatricial que presentaban los pies de los pacientes en la zona de cicatrización de la úlcera a estudio (Tabla 19), su estilo de vida (Tabla 20) y el tipo de descarga definitiva (Tabla 21) se muestran a continuación.

Tabla 19. Tejido cicatricial presente en la visita 1.

Tejido cicatricial	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sano	34	29,3
Queloides	1	0,9
Hiperqueratosis/disqueratosis	81	69,8

Tabla 20. Estilo de vida del paciente.

Estilo de vida	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Activo	50	43,1
Sedentario	66	56,9

Tabla 21. Descarga pautada.

Descarga	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Ortesis plantar	76	65,5
Ortesis digital de silicona	11	9,5
Otros	23	19,8
No descarga	6	5,2

6.6.2. Visita 2

El valor de los parámetros analíticos y la elevación de los mismos en la visita 2 se resumen en la Tabla 22 y 23, respectivamente.

Tabla 22. Valor de los parámetros analíticos en la visita 2.

Parámetro analítico	Media	Desviación estándar
Leucocitos	8,5	±2,5
Neutrófilos	5,3	±2,1
Linfocitos	2,2	±0,9
Monocitos	0,7	±0,9
Eosinófilos	0,3	±0,2
Basófilos	0,05	±0,04
VSG	21,5	±18,6
Glucemia	147,1	±73,8
HbA1c	8,1	±7,6
PCR	8,6	±20,7
Fosfatasa alcalina	90,2	±26,8
Albúmina	4,1	±0,5
Creatinina	1,6	±1,5

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 23. Parámetros analíticos elevados en la visita 2.

Parámetro analítico elevado	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Leucocitos	18	15,5
Neutrófilos	13	11,2
Linfocitos	5	4,3
Monocitos	8	6,9
Eosinófilos	5	4,3
VSG	40	34,5
Glucemia	73	62,9
HbA1c	94	81,0
PCR	39	33,6
Fosfatasa alcalina	7	6,0
Albúmina	2	1,7
Creatinina	42	36,2

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

En la Tabla 24, se muestran los hallazgos radiológicos presentes en las radiografías simples de la visita 2.

Tabla 24. Hallazgos radiológicos en la visita 2.

Hallazgo radiológico	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sin cambios	110	94,8
Pérdida focalizada del patrón trabecular o radiolucidez ósea	5	4,3
Otro tipo de signo	1	0,9

El tejido cicatricial que presentaban los pacientes en la visita 2, se muestra en la Tabla 25.

Tabla 25. Tejido cicatricial presente en la visita 2.

Tejido cicatricial	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sano	39	33,6
Queloides	7	6,0
Hiperqueratosis/disqueratosis	63	54,3
Otros	6	5,2

Los eventos de complicación, registrados en la visita 2, se muestran en la Tabla 26.

Tabla 26. Eventos durante el seguimiento, visita 2.

Evento	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Recidiva de osteomielitis	3	2,6
Nuevo caso de osteomielitis	6	5,2
Recurrencia de úlcera	4	3,4
Reulceración	18	15,5
Otros	3	2,6
Sin evento	81	69,8

6.6.3. Visita 3

El valor de los parámetros analíticos y la elevación de los mismos en la visita 3 se resumen en la Tabla 27 y 28, respectivamente.

Tabla 27. Valor de los parámetros analíticos en la visita 3.

Parámetro analítico	Media	Desviación estándar
Leucocitos	8,3	±2,3
Neutrófilos	4,9	±1,7
Linfocitos	2,3	±1,0
Monocitos	0,7	±0,5
Eosinófilos	0,3	±0,2
Basófilos	0,06	±0,05
VSG	18,9	±21,3
Glucemia	153,6	±59,2
HbA1c	7,4	±1,3
PCR	8,7	±18,2
Fosfatasa alcalina	90,4	±26,5
Albúmina	4,1	±0,4
Creatinina	1,7	±1,7

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 28. Parámetros analíticos elevados en la visita 3.

Parámetro analítico elevado	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Leucocitos	12	10,3
Neutrófilos	7	6,0
Linfocitos	3	2,6
Monocitos	8	6,9
Eosinófilos	4	3,4
VSG	29	25,0
Glucemia	83	71,6
HbA1c	90	77,6
PCR	36	31,0
Fosfatasa alcalina	11	9,5
Albúmina	5	4,3
Creatinina	35	30,2

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

En la Tabla 29, se muestran los hallazgos radiológicos presentes en las radiografías simples de la visita 3.

Tabla 29. Hallazgos radiológicos en la visita 3.

Hallazgo radiológico	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sin cambios	99	85,4
Pérdida de la cortical con erosión	1	0,9
Pérdida focalizada del patrón trabecular o radiolucidez ósea	1	0,9
Otro tipo de signo	7	6,0

El tejido cicatricial que presentaban los pacientes en la visita 3, se muestra en la Tabla 30.

Tabla 30. Tejido cicatricial presente en la visita 3.

Tejido cicatricial	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sano	56	48,3
Queloides	4	3,4
Hiperqueratosis/disqueratosis	41	35,3
Otros	6	5,2

Los eventos de complicación, registrados en la visita 3, se muestran en la Tabla 31.

Tabla 31. Eventos durante el seguimiento, visita 3.

Evento	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Recidiva de osteomielitis	4	3,4
Nuevo caso de osteomielitis	10	8,6
Infección de partes blandas	1	0,9
Reurrencia de úlcera	4	3,4
Reulceración	39	33,6
Fallecimiento	2	1,7
Otros	2	1,7
Sin evento	48	41,4

6.6.4. Visita 4

El valor de los parámetros analíticos (Tabla 32) y la elevación de los mismos en la visita 4 (Tabla 33), se resumen a continuación.

Tabla 32. Valor de los parámetros analíticos en la visita 4.

Parámetro analítico	Media	Desviación estándar
Leucocitos	8,4	±2,3
Neutrófilos	5,1	±1,6
Linfocitos	2,2	±1,0
Monocitos	0,9	±1,3
Eosinófilos	0,3	±0,2
Basófilos	0,05	±0,05
VSG	20,1	±18,8
Glucemia	144,7	±68,3
HbA1c	7,4	±1,3
PCR	8,1	±21,0
Fosfatasa alcalina	84,0	±23,1
Albúmina	4,9	±8,2
Creatinina	1,4	±1,1

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 33. Parámetros analíticos elevados en la visita 4.

Parámetro analítico elevado	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Leucocitos	12	10,3
Neutrófilos	7	6,0
Linfocitos	3	2,6
Monocitos	7	6,0
Eosinófilos	4	3,4
VSG	33	28,4
Glucemia	72	62,1
HbA1c	86	74,1
PCR	28	24,1
Fosfatasa alcalina	5	4,3
Albúmina	2	1,7
Creatinina	33	28,4

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

En la Tabla 34, se muestran los hallazgos radiológicos presentes en las radiografías simples de la visita 4.

Tabla 34. Hallazgos radiológicos en la visita 4.

Hallazgo radiológico	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sin cambios	93	80,1
Pérdida focalizada del patrón trabecular o radiolucidez ósea	1	0,9
Secuestro	2	1,7
Otro tipo de signo	4	3,6

El tejido cicatricial que presentaban los pacientes en la visita 4, se muestra en la Tabla 35.

Tabla 35. Tejido cicatricial presente en la visita 4.

Tejido cicatricial	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sano	64	55,2
Queloides	9	7,8
Hiperqueratosis/disqueratosis	24	20,7
Otros	4	3,4

Los eventos de complicación, registrados en la visita 4, se muestran en la Tabla 36.

Tabla 36. Eventos durante el seguimiento, visita 4.

Evento	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Recidiva de osteomielitis	3	2,6
Nuevo caso de osteomielitis	20	17,2
Recurrencia de úlcera	3	2,6
Reulceración	23	19,8
Amputación mayor	3	2,6
Fallecimiento	1	0,9
Otros	1	0,9
Sin evento	51	44,0

6.7. Complicaciones y fin prematuro

Durante el seguimiento, un total de 85 (73,3%) pacientes sufrieron algún tipo de evento de diferente naturaleza.

Un total de 101 (87,1%) pacientes, completaron todas las visitas del estudio. Siete (6,0%) pacientes finalizaron el estudio de forma voluntaria, 3 (2,6%) por amputación mayor de la extremidad, 2 (1,7%) por movilidad reducida y 3 (2,6%) por fallecimiento.

6.8. Asociación de los parámetros analíticos

6.8.1. Parámetros analíticos asociados con un proceso de osteomielitis en relación a la presentación clínica

Respecto a los parámetros analíticos se espera que en algún caso muestren una relación significativa con la localización en la que aparece la úlcera, por lo que se realiza una prueba Chi Cuadrado para estudiar la posible asociación de estas variables categóricas. En el caso de los basófilos no se ha podido realizar este análisis dado que no había ningún sujeto con valores aumentados, por lo que esta variable no podrá ser incluida en los análisis estadísticos.

Los resultados de este análisis (Tabla 37), muestran una asociación entre la localización de la úlcera dividida en antepié y resto de localizaciones, que engloba mediopie y retropié, con los valores aumentados de HbA1c ($X^2 (1) = 6,9$, $p < 0,01$).

Tabla 37. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Localización de la úlcera asociada a elevación de los biomarcadores sanguíneos.

Parámetro analítico aumentado	Antepié n (%)	Resto localizaciones n (%)	p-valor; OR [IC 95%]
Leucocitos	19 (17,8)	1 (11,1)	0,612
Neutrófilos	18 (16,8)	3 (33,3)	0,217
Linfocitos	4 (3,7)	0 (0,0)	0,555
Monocitos	6 (5,6)	0 (0,0)	0,466
Eosinófilos	5 (4,7)	0 (0,0)	0,507
VSG	60 (56,1)	7 (77,8)	0,206
Glucemia	78 (72,9)	6 (66,7)	0,688
HbA1c	94 (87,9)	5 (55,6)	0,009; 0,2 [0,0-0,7]*
PCR	64 (59,8)	6 (66,7)	0,686
Fosfatasa alcalina	16 (15,0)	2 (22,2)	0,563
Albúmina	2 (1,9)	0 (0,0)	0,679
Creatinina	36 (33,6)	4 (44,4)	0,513

Abreviaturas: OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

*Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa.

Otro aspecto que hemos considerado interesante comparar es si existe una asociación significativa entre la afectación de un hueso por osteomielitis y el aumento de un parámetro analítico (Tablas 38, 39 y 40).

Los resultados no muestran asociación entre la afectación de las falanges y la elevación de los diferentes parámetros analíticos (Tabla 38) y tampoco entre la afectación de los metatarsianos y la elevación de los parámetros analíticos (Tabla 39). En el caso de los pacientes con otros huesos afectados, donde se han agrupado el escafoides, el calcáneo y los sesamoideos, mostraron asociación con datos elevados de VSG ($X^2 (1) = 3,9$, $p < 0,05$) y de HbA1c ($X^2 (1) = 6,9$, $p < 0,01$) (Tabla 40).

Tabla 38. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Afectación de falanges por osteomielitis asociada a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.

Parámetro analítico aumentado	Falanges n (%)	No falanges n (%)	p-valor
Leucocitos	7 (14,9)	13 (18,8)	0,581
Neutrófilos	5 (10,6)	16 (23,2)	0,085
Linfocitos	1 (2,1)	3 (4,3)	0,646
Monocitos	4 (8,5)	2 (2,9)	0,221
Eosinófilos	0 (0,0)	5 (7,2)	0,080
VSG	24 (51,1)	43 (62,3)	0,228
Glucemia	37 (78,7)	47 (68,1)	0,210
HbA1c	43 (91,5)	56 (81,2)	0,122
PCR	25 (53,2)	45 (65,2)	0,194
Fosfatasa alcalina	4 (8,5)	14 (20,3)	0,085
Albúmina	1 (2,1)	1 (1,4)	0,783
Creatinina	20 (42,6)	20 (29,0)	0,131

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 39. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Afectación de metatarsianos por osteomielitis asociada a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.

Parámetro analítico aumentado	Metatarsianos n (%)	No metatarsianos n (%)	p-valor
Leucocitos	12 (20,0)	8 (14,3)	0,416
Neutrófilos	13 (21,7)	8 (14,3)	0,302
Linfocitos	3 (5,0)	1 (1,8)	0,619
Monocitos	2 (3,3)	4 (7,1)	0,427
Eosinófilos	5 (8,3)	0 (0,0)	0,058
VSG	35 (58,3)	32 (57,1)	0,897
Glucemia	41 (68,3)	43 (76,8)	0,309
HbA1c	51 (85,0)	48 (85,7)	0,913
PCR	40 (66,7)	30 (53,5)	0,150
Fosfatasa alcalina	13 (21,7)	5 (8,9)	0,058
Albúmina	1 (1,7)	1 (1,8)	0,961
Creatinina	17 (28,3)	23 (41,1)	0,149

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 40. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Afectación de otros huesos por osteomielitis asociada a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.

Parámetro analítico aumentado	Otros huesos n (%)	No otros huesos n (%)	p-valor; OR [IC 95%]
Leucocitos	1 (11,1)	19 (17,8)	0,612
Neutrófilos	3 (33,3)	18 (16,8)	0,217
Linfocitos	0 (0,0)	4 (3,7)	0,555
Monocitos	0 (0,0)	6 (5,6)	0,466
Eosinófilos	0 (0,0)	5 (4,7)	0,507
VSG	8 (88,9)	59 (55,1)	0,049; 6,5 [0,8-53,9]*
Glucemia	6 (66,7)	78 (72,9)	0,688
HbA1c	5 (55,6)	94 (87,9)	0,009; 0,2 [0,0-0,7]*
PCR	5 (55,6)	65 (60,7)	0,760
Fosfatasa alcalina	1 (11,1)	17 (15,9)	0,704
Albúmina	0 (0,0)	2 (1,9)	0,679
Creatinina	3 (33,3)	37 (34,6)	0,940

Abreviaturas: OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

*Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa.

Dentro de este trabajo de investigación hemos considerado de interés analizar la asociación de la viabilidad del lecho ulceroso con la elevación de los diferentes parámetros analíticos recogidos en el diagnóstico de la osteomielitis. Se consideró también importante el análisis de asociación entre el tipo de tejido no viable presente en el lecho ulceroso y los diferentes parámetros analíticos.

Los resultados de los análisis mencionados, no muestran una asociación entre la viabilidad del lecho ulceroso y la elevación de los parámetros analíticos sanguíneos (Tabla 41). Por otro lado, una vez analizados los diferentes tejidos no viables del lecho de la úlcera (Tablas 42, 43, 44, 45, 46 y 47), los resultados muestran una asociación entre la elevación de los leucocitos y la exposición tendinosa ($X^2 (1) = 14,0$, $p < 0,001$) (Tabla 42). Los neutrófilos aumentados también se relacionan con la exposición del tendón ($X^2 (1) = 7,5$, $p < 0,01$) (Tabla 42), de la misma manera los eosinófilos aumentados mostraron una relación significativa con la exposición ósea ($X^2 (1) = 10,3$, $p < 0,01$) (Tabla 44) y finalmente, la glucemia aumentada y el tejido necrótico en el lecho ulceroso están asociados significativamente ($X^2 (1) = 7,2$, $p < 0,05$) (Tabla 47).

Tabla 41. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Viabilidad del lecho ulceroso asociada a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.

Parámetro analítico aumentado	Lecho viable n (%)	Lecho no viable n (%)	p-valor
Leucocitos	0 (0,0)	20 (17,7)	0,423
Neutrófilos	0 (0,0)	21 (18,6)	0,409
Linfocitos	0 (0,0)	4 (3,5)	0,740
Monocitos	0 (0,0)	6 (5,3)	0,682
Eosinófilos	0 (0,0)	5 (4,4)	0,710
VSG	1 (33,3)	66 (58,4)	0,573
Glucemia	3 (100,0)	81 (71,7)	0,560
HbA1c	3 (100,0)	96 (85,0)	0,467
PCR	2 (66,7)	68 (60,2)	0,821
Fosfatasa alcalina	0 (0,0)	18 (15,9)	0,452
Albúmina	0 (0,0)	2 (1,8)	0,816
Creatinina	2 (66,7)	38 (33,6)	0,273

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 42. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Tendón expuesto en el lecho ulceroso asociado a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.

Parámetro analítico aumentado	Tendón n (%)	No tendón n (%)	p-valor; OR [IC 95%]
Leucocitos	6 (60,0)	14 (13,6)	0,000; 9,5 [2,4-38,1]*
Neutrófilos	5 (50,0)	16 (15,5)	0,007; 54,4 [1,4-21,0]*
Linfocitos	1 (10,0)	3 (2,9)	0,313
Monocitos	1 (10,0)	5 (4,9)	0,488
Eosinófilos	0 (0,0)	5 (4,9)	0,476
VSG	7 (70,0)	59 (57,3)	0,436
Glucemia	7 (70,0)	74 (71,8)	0,902
HbA1c	9 (90,0)	87 (84,5)	0,640
PCR	7 (70,0)	61 (59,2)	0,506
Fosfatasa alcalina	3 (30,0)	15 (14,6)	0,203
Albúmina	0 (0,0)	2 (1,9)	0,657
Creatinina	4 (40,0)	34 (33,0)	0,655

Abreviaturas: OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

*Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa.

Tabla 43. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Cápsula expuesta en el lecho ulceroso asociada a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.

Parámetro analítico aumentado	Cápsula n (%)	No cápsula n (%)	p-valor
Leucocitos	1 (16,7)	19 (17,8)	0,946
Neutrófilos	1 (16,7)	20 (18,7)	0,901
Linfocitos	0 (0,0)	4 (3,7)	0,630
Monocitos	0 (0,0)	6 (5,6)	0,551
Eosinófilos	0 (0,0)	5 (4,7)	0,588
VSG	3 (50,0)	63 (58,9)	0,692
Glucemia	4 (66,7)	77 (72,0)	0,779
HbA1c	5 (83,3)	91 (85,0)	0,909
PCR	3 (50,0)	65 (60,7)	0,681
Fosfatasa alcalina	1 (16,7)	17 (15,9)	0,960
Albúmina	0 (0,0)	2 (1,9)	0,735
Creatinina	1 (16,7)	37 (34,6)	0,662

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 44. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Hueso expuesto en el lecho ulceroso asociado a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.

Parámetro analítico aumentado	Hueso n (%)	No hueso n (%)	p-valor; OR [IC 95%]
Leucocitos	8 (20,5)	12 (16,2)	0,569
Neutrófilos	9 (23,1)	12 (16,2)	0,373
Linfocitos	1 (2,6)	3 (4,1)	0,684
Monocitos	4 (10,3)	2 (2,7)	0,179
Eosinófilos	5 (12,8)	0 (0,0)	0,004; 3,2 [2,4-4,2]*
VSG	24 (61,5)	42 (56,8)	0,624
Glucemia	30 (76,9)	51 (68,9)	0,369
HbA1c	36 (92,3)	60 (81,1)	0,113
PCR	27 (69,2)	41 (55,4)	0,154
Fosfatasa alcalina	5 (12,8)	13 (17,6)	0,512
Albúmina	0 (0,0)	2 (2,7)	0,544
Creatinina	14 (35,9)	24 (32,4)	0,711

Abreviaturas: OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

*Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa.

Tabla 45. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Granuloma en el lecho ulceroso asociado a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.

Parámetro analítico aumentado	Granuloma n (%)	No granuloma n (%)	p-valor
Leucocitos	4 (9,5)	16 (22,5)	0,080
Neutrófilos	6 (14,3)	15 (21,1)	0,366
Linfocitos	1 (2,4)	3 (4,2)	0,608
Monocitos	1 (2,4)	5 (7,0)	0,409
Eosinófilos	0 (0,0)	5 (7,0)	0,155
VSG	26 (61,9)	40 (56,3)	0,562
Glucemia	31 (73,8)	50 (70,4)	0,699
HbA1c	34 (81,0)	62 (87,3)	0,360
PCR	23 (54,8)	45 (63,4)	0,366
Fosfatasa alcalina	6 (14,3)	12 (16,9)	0,713
Albúmina	2 (4,8)	0 (0,0)	0,136
Creatinina	13 (31,0)	25 (35,2)	0,643

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 46. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Tejido esfacelado en el lecho ulceroso asociado a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.

Parámetro analítico aumentado	Esfacelo n (%)	No esfacelo n (%)	p-valor
Leucocitos	1 (9,1)	19 (18,6)	0,431
Neutrófilos	0 (0,0)	21 (20,6)	0,095
Linfocitos	1 (9,1)	3 (2,9)	0,340
Monocitos	0 (0,0)	6 (5,9)	0,408
Eosinófilos	0 (0,0)	5 (4,9)	0,453
VSG	5 (45,5)	61 (59,8)	0,359
Glucemia	8 (72,7)	73 (71,6)	0,935
HbA1c	8 (72,7)	88 (86,3)	0,232
PCR	6 (54,5)	62 (60,8)	0,688
Fosfatasa alcalina	2 (18,2)	16 (15,7)	0,830
Albúmina	0 (0,0)	2 (2,0)	0,639
Creatinina	5 (45,5)	33 (32,4)	0,382

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 47. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Tejido necrótico en el lecho ulceroso asociado a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.

Parámetro analítico aumentado	Necrosis n (%)	No necrosis n (%)	p-valor; OR [IC 95%]
Leucocitos	0 (0,0)	20 (18,5)	0,584
Neutrófilos	0 (0,0)	21 (19,4)	0,582
Linfocitos	0 (0,0)	4 (3,7)	0,661
Monocitos	0 (0,0)	6 (5,6)	0,588
Eosinófilos	0 (0,0)	5 (4,6)	0,623
VSG	1 (20,0)	65 (60,2)	0,158
Glucemia	1 (20,0)	80 (74,1)	0,022; 0,1 [0,0-0,8]*
HbA1c	4 (80,0)	92 (85,2)	0,565
PCR	2 (40,0)	66 (61,1)	0,385
Fosfatasa alcalina	1 (20,0)	17 (15,7)	0,587
Albúmina	0 (0,0)	2 (1,9)	0,759
Creatinina	1 (20,0)	37 (34,3)	0,662

Abreviaturas: OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

*Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa.

Respecto al análisis que indaga la posible relación entre la presencia de signos clínicos de infección y la elevación de los diferentes parámetros analíticos obtenidos en el diagnóstico de la osteomielitis, los resultados obtenidos con la muestra de este estudio no han puesto de manifiesto una asociación entre los mismos (Tabla 48).

Tabla 48. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Presencia de signos clínicos de infección asociada a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.

Parámetro analítico aumentado	Signos infección n (%)	No signos infección n (%)	p-valor
Leucocitos	16 (22,2)	4 (9,1)	0,069
Neutrófilos	16 (22,2)	5 (11,4)	0,141
Linfocitos	4 (5,6)	0 (0,0)	0,296
Monocitos	5 (6,9)	1 (2,3)	0,406
Eosinófilos	5 (6,9)	0 (0,0)	0,155
VSG	38 (52,8)	29 (65,9)	0,165
Glucemia	48 (66,7)	36 (81,8)	0,076
HbA1c	61 (84,7)	38 (86,4)	0,808
PCR	43 (59,7)	27 (61,4)	0,861
Fosfatasa alcalina	11 (15,3)	7 (15,9)	0,927
Albúmina	2 (2,8)	0 (0,0)	0,525
Creatinina	24 (33,3)	16 (36,4)	0,739

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

6.8.2. Parámetros analíticos asociados con un proceso de osteomielitis en relación a la gravedad de la infección

Un aspecto de este trabajo de investigación es valorar la posible asociación entre la gravedad de la infección y la elevación de los parámetros analíticos en el diagnóstico de la osteomielitis, por ello hemos considerado oportuno analizar la clasificación PEDIS con los biomarcadores elevados.

Como se observa en la Tabla 49, existe una asociación estadísticamente significativa entre la clasificación PEDIS y la elevación de la fosfatasa alcalina en el diagnóstico de la osteomielitis ($X^2(1) = 7,0$, $p < 0,01$).

Tabla 49. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Clasificación de PEDIS asociada a la elevación de los biomarcadores sanguíneos.

Parámetro analítico aumentado	PEDIS 3 n (%)	PEDIS 4 n (%)	p-valor; OR [IC 95%]
Leucocitos	16 (15,4)	4 (33,3)	0,119
Neutrófilos	17 (16,3)	4 (33,3)	0,148
Linfocitos	4 (3,8)	0 (0,0)	0,489
Monocitos	5 (4,8)	1 (8,3)	0,602
Eosinófilos	4 (3,8)	1 (8,3)	0,427
VSG	57 (54,8)	10 (83,3)	0,058
Glucemia	75 (72,1)	9 (75,0)	0,832
HbA1c	87 (83,7)	12 (100,0)	0,130
PCR	60 (57,7)	10 (83,3)	0,086
Fosfatasa alcalina	13 (12,5)	5 (41,7)	0,008; 5,0 [1,4-18,1]*
Albúmina	2 (1,9)	0 (0,0)	0,628
Creatinina	36 (34,6)	4 (33,3)	0,930

Abreviaturas: OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

*Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa.

6.9. Asociación de los signos radiológicos

6.9.1. Signos radiológicos asociados con un proceso de osteomielitis en relación a la presentación clínica

En el siguiente análisis se indaga sobre la posible relación entre la localización de la úlcera y la presencia o no de signo radiológico.

Los signos radiológicos de osteomielitis que hemos utilizado para este análisis, tal como se expuso en el apartado 5.7. de la metodología, han sido previamente agrupados en 5 categorías:

- Pérdida focalizada del patrón trabecular o radiolucidez ósea (pérdida focalizada del patrón trabecular).
- Reacción o elevación del periostio.
- Secuestro.
- Pérdida de la cortical con erosión.
- Otro tipo de signo.

Los resultados (Tabla 50) no han puesto de manifiesto que exista una asociación significativa entre la localización de la osteomielitis y los signos radiológicos compatibles con osteomielitis presentes en la radiografía simple.

Tabla 50. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Localización de la úlcera asociada a signos radiológicos de osteomielitis.

Signo radiológico	Antepié n (%)	Resto localizaciones n (%)	p-valor
Pérdida focalizada del patrón trabecular	33 (30,8)	1 (11,1)	0,212
Reacción o elevación del periostio	35 (32,7)	1 (11,1)	0,179
Secuestro	11 (10,3)	1 (11,1)	0,937
Pérdida de la cortical con erosión	22 (20,6)	4 (44,4)	0,099
Otro tipo de signo	6 (5,6)	2 (22,2)	0,059

Adicionalmente, hemos considerado interesante analizar la posible asociación entre el hueso afectado por la osteomielitis y el signo radiológico compatible con osteomielitis, presente en radiología simple.

Los resultados (Tabla 51, 52 y 53) no muestran asociación entre la afectación de las falanges, metatarsianos y otros huesos por osteomielitis y los signos radiológicos de osteomielitis presentes en la radiología simple.

Tabla 51. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Afectación de falanges por osteomielitis asociada a signos radiológicos de osteomielitis.

Signo radiológico	Falanges n (%)	No falanges n (%)	p-valor
Pérdida focalizada del patrón trabecular	14 (29,8)	20 (29,0)	0,926
Reacción o elevación del periostio	14 (29,8)	22 (31,9)	0,811
Secuestro	5 (10,6)	7 (10,1)	0,932
Pérdida de la cortical con erosión	12 (25,5)	14 (20,3)	0,506
Otro tipo de signo	2 (4,3)	6 (8,7)	0,470

Tabla 52. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Afectación de metatarsianos por osteomielitis asociada a signos radiológicos de osteomielitis.

Signo radiológico	Metatarsianos n (%)	No metatarsianos n (%)	p-valor
Pérdida focalizada del patrón trabecular	18 (30,0)	16 (28,6)	0,866
Reacción o elevación del periostio	21 (35,0)	15 (26,8)	0,339
Secuestro	6 (10,0)	6 (10,0)	0,900
Pérdida de la cortical con erosión	10 (16,7)	16 (28,6)	0,124
Otro tipo de signo	5 (8,3)	3 (5,4)	0,718

Tabla 53. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Afectación de otros huesos por osteomielitis asociada a signos radiológicos de osteomielitis.

Signo radiológico	Otros huesos n (%)	No otros huesos n (%)	p-valor
Pérdida focalizada del patrón trabecular	2 (22,2)	32 (29,9)	0,627
Reacción o elevación del periostio	1 (11,1)	35 (32,7)	0,179
Secuestro	1 (11,1)	11 (10,3)	0,937
Pérdida de la cortical con erosión	4 (44,4)	22 (20,6)	0,099
Otro tipo de signo	1 (11,1)	7 (6,5)	0,603

Hemos considerado pertinente analizar la asociación entre la viabilidad que presentó el lecho ulceroso y el signo radiológico presente en el momento del diagnóstico de la osteomielitis. También hemos considerado interesante analizar el tipo de tejido no viable presente en el lecho ulceroso y el signo radiológico de osteomielitis.

Los resultados (Tabla 54) indican que existe una asociación entre la viabilidad del lecho de la úlcera y el secuestro óseo visible en la radiografía ($X^2(1) = 26,7$, $p=0,001$), pero no se ha encontrado asociación entre el tipo de tejido no viable presente en el lecho ulceroso y los signos radiológicos de osteomielitis (Tablas 55, 56, 57, 58, 59 y 60).

Tabla 54. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Viabilidad del lecho ulceroso asociada a signos radiológicos de osteomielitis.

Signo radiológico	Lecho viable n (%)	Lecho no viable n (%)	p-valor; OR [IC 95%]
Pérdida focalizada del patrón trabecular	0 (0,0)	34 (30,1)	0,555
Reacción o elevación del periostio	0 (0,0)	36 (31,9)	0,551
Secuestro	3 (100,0)	9 (8,0)	0,001; 7,5 [0,5-1,0]*
Pérdida de la cortical con erosión	0 (0,0)	26 (23,0)	0,346
Otro tipo de signo	0 (0,0)	8 (7,1)	0,633

Abreviaturas: OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

*Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa.

Tabla 55. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Tendón expuesto en el lecho ulceroso asociado a signos radiológicos de osteomielitis.

Signo radiológico	Tendón n (%)	No tendón n (%)	p-valor
Pérdida focalizada del patrón trabecular	4 (40,0)	30 (29,1)	0,474
Reacción o elevación del periostio	2 (20,0)	34 (33,0)	0,399
Secuestro	2 (20,0)	7 (6,8)	0,141
Pérdida de la cortical con erosión	1 (10,0)	25 (24,3)	0,306
Otro tipo de signo	1 (10,0)	7 (6,8)	0,706

Tabla 56. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Cápsula expuesta en el lecho ulceroso asociada a signos radiológicos de osteomielitis.

Signo radiológico	Cápsula n (%)	No cápsula n (%)	p-valor
Pérdida focalizada del patrón trabecular	1 (16,7)	33 (30,8)	0,666
Reacción o elevación del periostio	4 (66,7)	32 (29,9)	0,080
Secuestro	0 (0,0)	9 (8,4)	0,459
Pérdida de la cortical con erosión	1 (16,7)	25 (23,4)	0,704
Otro tipo de signo	0 (0,0)	8 (7,5)	0,487

Tabla 57. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Hueso expuesto en el lecho ulceroso asociado a signos radiológicos de osteomielitis.

Signo radiológico	Hueso n (%)	No hueso n (%)	p-valor
Pérdida focalizada del patrón trabecular	15 (38,5)	19 (25,7)	0,159
Reacción o elevación del periostio	10 (25,6)	26 (35,1)	0,303
Secuestro	1 (2,6)	8 (10,8)	0,124
Pérdida de la cortical con erosión	12 (30,8)	14 (18,9)	0,155
Otro tipo de signo	1 (2,6)	7 (9,5)	0,174

Tabla 58. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Granuloma en el lecho ulceroso asociado a signos radiológicos de osteomielitis.

Signo radiológico	Granuloma n (%)	No granuloma n (%)	p-valor
Pérdida focalizada del patrón trabecular	11 (26,2)	23 (32,4)	0,487
Reacción o elevación del periostio	15 (35,7)	21 (29,6)	0,499
Secuestro	5 (11,9)	4 (5,6)	0,234
Pérdida de la cortical con erosión	8 (19,0)	18 (25,4)	0,442
Otro tipo de signo	3 (7,1)	5 (7,0)	0,984

Tabla 59. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Tejido esfacelado en el lecho ulceroso asociado a signos radiológicos de osteomielitis.

Signo radiológico	Esfacelo n (%)	No esfacelo n (%)	p-valor
Pérdida focalizada del patrón trabecular	1 (9,1)	33 (32,4)	0,110
Reacción o elevación del periostio	5 (45,5)	31 (30,4)	0,308
Secuestro	0 (0,0)	9 (8,8)	0,304
Pérdida de la cortical con erosión	3 (27,3)	23 (22,5)	0,724
Otro tipo de signo	2 (18,2)	6 (5,9)	0,131

Tabla 60. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Tejido necrótico en el lecho ulceroso asociado a signos radiológicos de osteomielitis.

Signo radiológico	Necrosis n (%)	No necrosis n (%)	p-valor
Pérdida focalizada del patrón trabecular	2 (40,0)	32 (29,6)	0,636
Reacción o elevación del periostio	0 (0,0)	36 (33,3)	0,176
Secuestro	1 (20,0)	8 (7,4)	0,345
Pérdida de la cortical con erosión	1 (20,0)	25 (23,1)	0,870
Otro tipo de signo	1 (20,0)	7 (6,5)	0,312

Hemos realizado el análisis para valorar la asociación entre la presencia de signos clínicos de infección y los signos radiológicos compatibles con osteomielitis presentes en el diagnóstico de la misma.

En la Tabla 61 se muestran los resultados donde no se evidencia asociación entre la presencia de signos clínicos de infección y los signos radiológicos de osteomielitis.

Tabla 61. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Presencia de signos clínicos de infección asociada a signos radiológicos de osteomielitis.

Signo radiológico	Signos infección n (%)	No signos infección n (%)	p-valor
Pérdida focalizada del patrón trabecular	21 (29,2)	13 (29,5)	0,965
Reacción o elevación del periostio	24 (33,3)	12 (27,3)	0,494
Secuestro	5 (6,9)	7 (15,9)	0,124
Pérdida de la cortical con erosión	16 (22,2)	10 (22,7)	0,950
Otro tipo de signo	6 (8,3)	2 (4,5)	0,435

6.9.2. Signos radiológicos asociados con un proceso de osteomielitis en relación a la gravedad de la infección

Con la finalidad de valorar la asociación entre la clasificación de PEDIS y los signos radiológicos de osteomielitis se realizó el siguiente análisis cuyos resultados se muestran en la Tabla 62. En este caso el análisis tampoco ha podido mostrar significación en ninguna de las asociaciones estudiadas, es decir, la gravedad de la infección no parece estar asociada a los signos radiológicos de osteomielitis visibles en la radiología.

Tabla 62. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Clasificación de PEDIS asociada a signos radiológicos de osteomielitis.

Signo radiológico	PEDIS 3 n (%)	PEDIS 4 n (%)	p-valor
Pérdida focalizada del patrón trabecular	32 (30,8)	2 (16,7)	0,310
Reacción o elevación del periostio	31 (29,8)	5 (41,7)	0,400
Secuestro	11 (10,6)	1 (8,3)	0,809
Pérdida de la cortical con erosión	24 (23,1)	2 (16,7)	0,614
Otro tipo de signo	6 (5,8)	2 (16,7)	0,158

6.10. Tiempo de cicatrización

6.10.1. Tiempo de cicatrización respecto a la presencia de signos clínicos de infección en un proceso de osteomielitis

Se realizó la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov para todas las variables cuantitativas utilizadas en este estudio y ninguna de ellas dio muestras de distribuirse de forma normal a excepción de los valores de leucocitos en la visita 1. Por lo que se realizó el test de U-Mann Whitney para el análisis de las variables cuantitativas que no mostraron distribución normal. Se ha realizado este análisis comparativo de la variable tiempo de cicatrización y se recogen a continuación en la Tabla 63 los estadísticos resultantes, utilizando como variable de agrupación la presencia o no de signos clínicos de infección.

Tabla 63. Prueba U-Mann Whitney para la variable tiempo de cicatrización y la presencia de signos clínicos de infección como variable de agrupación.

Variable de agrupación	Tiempo de cicatrización (semanas)				
	Rango promedio	Suma de rangos	p-valor	Z	r (Rosenthal)
No signos infección	60,9	2679,0	0,550	-0,598	0,05
Si signos infección	57,0	4107,0			

6.10.2. Tiempo de cicatrización respecto a los parámetros analíticos en un proceso de osteomielitis

Se ha realizado este análisis comparativo de la variable tiempo de cicatrización entre los distintos grupos generados por el aumento o no de los biomarcadores utilizados cuando fue diagnosticada la osteomielitis, con el fin de indagar si el aumento del biomarcador podría justificar un mayor tiempo de cicatrización. Los resultados del análisis se muestran en dos tablas, en la primera de ella, Tabla 64 se recogen los datos descriptivos para los dos grupos analizados, en este caso los pacientes con elevación de

eosinófilos obtienen un mayor rango en el tiempo de cicatrización (100,80 semanas), siendo significativa la diferencia con el grupo que tiene los eosinófilos normalizados ($Z = -2,880$; $p < 0,01$), Tabla 65.

Se calcula también el tamaño del efecto (194, 195) para esta diferencia ($r = 0,26$) que muestra un efecto bajo-medio en las diferencias en el tiempo de cicatrización entre los dos grupos respecto a los eosinófilos.

Tabla 64. Rangos. Prueba U-Mann Whitney para la variable tiempo de cicatrización y eosinófilos en diagnóstico de osteomielitis como variable de agrupación.

Tiempo de cicatrización (semanas)				
Variable de agrupación	N	Rango promedio	Suma de rangos	r (Rosenthal)
Eosinófilos no aumento	111	56,6	6282,0	0,26
Eosinófilos si aumento	5	100,8	504,0	

Tabla 65. Prueba U-Mann Whitney para la variable tiempo de cicatrización y eosinófilos en diagnóstico de osteomielitis como variable de agrupación.

Tiempo de cicatrización (semanas)	
U de Mann Whitney	66,0
W de Wilcoxon	6282,0
Z	-2,880
p-valor	0,004*

*Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa.

En la Tabla 66, se recogen todos los análisis realizados con el resto de biomarcadores que resultaron no significativos en todos los casos, junto a un tamaño del efecto muy bajo en todos ellos.

Tabla 66. Prueba U-Mann Whitney para la variable tiempo de cicatrización y biomarcadores como variable de agrupación.

Tiempo de cicatrización (semanas)					
Variable de agrupación	Rango promedio	Suma de rangos	p-valor	Z	r (Rosenthal)
Leucocitos no aumento	58,1	5574,5	0,761	-0,304	0,03
Leucocitos si aumento	60,6	1211,5			
Neutrófilos no aumento	56,2	5339,0	0,117	-1,569	0,10
Neutrófilos si aumento	68,9	1447,0			
Linfocitos no aumento	59,6	6677,5	0,057	-1,902	0,18
Linfocitos si aumento	27,1	108,5			
Monocitos no aumento	58,9	6482,0	0,557	-0,587	0,05
Monocitos si aumento	50,7	304,0			
VSG no aumento	55,3	2709,0	0,378	-0,882	0,08
VSG si aumento	60,9	4077,0			
Glucemia no aumento	59,6	1906,5	0,831	-0,213	0,02
Glucemia si aumento	58,1	4879,5			
HbA1c no aumento	55,8	948,0	0,716	-0,364	0,03
HbA1c si aumento	59,0	5838,0			
PCR no aumento	54,3	2499,0	0,278	-1,085	0,10
PCR si aumento	61,2	4287,0			
Fosfatasa alcalina no aumento	56,3	5515,0	0,096	-1,665	0,15
Fosfatasa alcalina si aumento	70,6	1271,0			
Albúmina no aumento	58,7	6692,5	0,634	0,618	0,05
Albúmina si aumento	46,8	93,5			
Creatinina no aumento	58,6	4452,0	0,972	-0,035	0,00
Creatinina si aumento	58,4	2334,0			

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

6.10.3. Tiempo de cicatrización respecto a los signos radiológicos en un proceso de osteomielitis

Se han analizado también las diferencias en el tiempo de cicatrización entre los dos grupos resultantes de la presencia o no de cada uno de los signos radiológicos de osteomielitis observados.

No se han observado diferencias significativas en el tiempo de cicatrización en los grupos donde está presente o no los distintos signos radiológicos analizados (Tabla 67).

Tabla 67. Prueba U-Mann Whitney para la variable tiempo de cicatrización y la presencia de signos radiológicos de osteomielitis como variable de agrupación.

Tiempo de cicatrización (semanas)					
Variable de agrupación	Rango promedio	Suma de rangos	p-valor	Z	r (Rosenthal)
No pérdida focalizada del patrón trabecular	61,1	5011,0	0,194	-1,300	0,12
Si pérdida focalizada del patrón trabecular	52,2	1775,0			
No reacción o elevación del periostio	61,0	4880,0	0,232	-1,196	0,11
Si reacción o elevación del periostio	52,9	1906,0			
No secuestro	57,3	5954,0	0,238	-1,181	0,11
Si secuestro	69,3	832,0			
No pérdida de la cortical con erosión	56,1	5052,0	0,158	-1,413	0,13
Si pérdida de la cortical con erosión	66,7	1734,0			
No otro tipo de signo	57,8	6247,0	0,438	-0,775	0,07
Si otro tipo de signo	67,4	539,0			

6.10.4. Tiempo de cicatrización respecto al tipo de tratamiento recibido para el manejo de la osteomielitis

Por último, se analizan también las diferencias de los tiempos de cicatrización, teniendo en cuenta si el paciente había recibido tratamiento quirúrgico o médico para el manejo de la osteomielitis. En la Tabla 68 se pone de manifiesto la ausencia de diferencias significativas en estos dos grupos de comparación.

Tabla 68. Prueba U-Mann Whitney para la variable tiempo de cicatrización y el tratamiento recibido para el manejo de la osteomielitis como variable de agrupación.

Tiempo de cicatrización (semanas)					
Variable de agrupación	Rango promedio	Suma de rangos	p-valor	Z	r (Rosenthal)
Tratamiento quirúrgico	59,0	5665,0	0,720	-0,359	0,03
Tratamiento médico	56,1	1121,0			

6.11. Eventos de complicación

6.11.1. Los parámetros analíticos ante la aparición de un evento de complicación

Con la finalidad de encontrar relaciones significativas entre la curación o no curación analítica en las diferentes visitas, de acuerdo a los criterios de curación descritos anteriormente en el apartado 5.7. de la metodología, y el evento de complicación, se han realizado las pruebas Chi Cuadrado que se muestran en la Tabla 69.

Los resultados no muestran asociación entre la curación analítica en las diferentes visitas de estudio y la aparición de eventos de complicación (Tabla 69).

Tabla 69. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Curación analítica asociada a la aparición de evento.

Curación analítica	Evento n (%)	No evento n (%)	p-valor
Visita 1 asociado a evento durante el seguimiento	23 (28,0)	6 (20,7)	0,438
Visita 1 asociado a evento en la visita 2	9 (27,3)	20 (25,6)	0,858
Visita 1 asociado a evento en la visita 3	15 (24,6)	12 (26,7)	0,808
Visita 1 asociado a evento en la visita 4	14 (26,4)	12 (24,5)	0,824
Visita 2 asociado a evento en la visita 2	6 (19,4)	25 (31,6)	0,197
Visita 2 asociado a evento en la visita 3	16 (26,7)	15 (32,6)	0,505
Visita 2 asociado a evento en la visita 4	16 (30,2)	14 (28,0)	0,807
Visita 3 asociado a evento en la visita 3	13 (22,0)	13 (28,3)	0,463
Visita 3 asociado a evento en la visita 4	13 (25,0)	12 (24,0)	0,907
Visita 4 asociado a evento en la visita 4	9 (18,8)	17 (34,0)	0,087

En el siguiente análisis hemos utilizando la prueba U-Mann Whitney realizándose con cada uno de los biomarcadores recogidos en la visita 1 y contrastándose de acuerdo a la presencia o no de evento durante el seguimiento. El objetivo de este análisis fue observar si los pacientes que manifestaron un evento ya tenían niveles del biomarcador elevados en la visita 1.

En este caso, los linfocitos aparecen ya significativamente aumentados en el grupo que posteriormente debuta con evento durante el seguimiento, en relación al grupo de pacientes que no tuvo evento y cuyos linfocitos eran más bajos ($Z = -1,995$; $p < 0,05$) (Tabla 70). El tamaño del efecto de esta diferencia es 0,18 (Tabla 71).

Tabla 70. Prueba U-Mann Whitney de aumento de linfocitos en la visita 1 en relación a la aparición de evento durante el seguimiento.

	Linfocitos visita 1 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
U de Mann Whitney	926,5
W de Wilcoxon	1391,5
Z	-1,995
p-valor	0,046*

*Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa.

Tabla 71. Rangos. Prueba U-Mann Whitney de aumento de linfocitos en la visita 1 en relación a la presencia de evento durante el seguimiento.

	Linfocitos visita 1 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)			
Variable de agrupación	N	Rango promedio	Suma de rangos	r (Rosenthal)
No evento	30	46,4	1391,5	0,18
Si evento	82	60,2	4936,5	

A continuación, la Tabla 72 recoge el resto de los análisis por grupos de aparición de evento que se muestran todos no significativos.

Tabla 72. Prueba U-Mann Whitney para cada uno de los biomarcadores en relación a la presencia de evento durante el seguimiento.

Valor de los biomarcadores en la visita 1					
Variable de agrupación	Rango promedio	Suma de rangos	p-valor	Z	r (Rosenthal)
Neutrófilos no evento	51,4	1543,0	0,318	-0,999	0,09
Neutrófilos si evento	58,4	4785,0			
Monocitos no evento	60,7	1819,5	0,412	-0,820	0,08
Monocitos si evento	55,0	4508,5			
Eosinófilos no evento	48,8	1463,0	0,125	-1,534	0,14
Eosinófilos si evento	59,3	4865,0			
Basófilos no evento	47,2	1415,0	0,61	-1,874	0,18
Basófilos si evento	59,9	4913,0			
VSG no evento	48,7	1461,5	0,125	-1,535	0,14
VSG si evento	59,4	4866,5			
Glucemia no evento	53,8	1614,5	0,597	-0,529	0,05
Glucemia si evento	57,5	4713,5			
HbA1c no evento	54,0	1619,0	0,617	-0,500	0,05
HbA1c si evento	57,4	4709,0			
PCR no evento	49,7	1492,0	0,182	-1,335	0,13
PCR si evento	59,0	4836,0			
Fosfatasa alcalina no evento	58,7	1761,0	0,664	-0,434	0,04
Fosfatasa alcalina si evento	55,7	4567,0			
Albúmina no evento	52,0	1558,5	0,367	-0,902	0,09
Albúmina si evento	58,2	4769,5			
Creatinina no evento	57,5	1724,5	0,846	-0,194	0,02
Creatinina si evento	56,14	4603,5			

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

Continuando con el análisis, comparamos los valores de leucocitos de la visita 1 entre el grupo de pacientes que tuvieron un evento y los que no lo tuvieron durante el seguimiento. Los resultados pueden verse en la Tabla 73.

Realizamos una prueba t-student para el análisis de esta variable que mostraba distribución normal, asumiéndose varianzas iguales en la prueba de Levene ($F= 3,11$; $p>0,05$). El resultado de la prueba t es no significativo

para la diferencia de medias de los valores de leucocitos en la visita 1 entre los dos grupos. El tamaño del efecto calculado es también pequeño (Tabla 73).

Tabla 73. Prueba t-student de comparación de medias de los valores de leucocitos en la visita 1 para los grupos de aparición o no de evento.

Valor de leucocitos en la visita 1							
Variable de agrupación	N	Media	Desviación estándar	Error típico	t	p-valor	d (Cohen)
No evento	30	8,2	±3,3	0,5	-0,05	0,958	0,01
Si evento	82	8,2	±2,0	0,6	-0,04		

6.11.2. Evaluación de los biomarcadores en la predicción de la aparición de un evento de complicación

En este apartado se recoge el análisis mediante curvas ROC y el área bajo la curva, que nos permite determinar el punto de corte con mejor poder discriminativo de los diferentes biomarcadores y su capacidad para diferenciar a sujetos que van a tener un evento de complicación, frente a los que no.

Una vez analizados los biomarcadores recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento durante el seguimiento Figura 45, se evidencia que el valor de $1,24 \times 10^3/\mu\text{L}$ de los linfocitos en la visita 1, es el que muestra mayor poder discriminativo para detectar la aparición de evento de complicación durante el seguimiento con una sensibilidad del 0,94 y especificidad del 0,20 (Figura 46). Los linfocitos de la visita 1 tienen mayor poder discriminativo que el resto de biomarcadores para detectar eventos de complicación durante el seguimiento, 0,623 (IC: 0,502-0,745); $p < 0,05$ (Tabla 74).

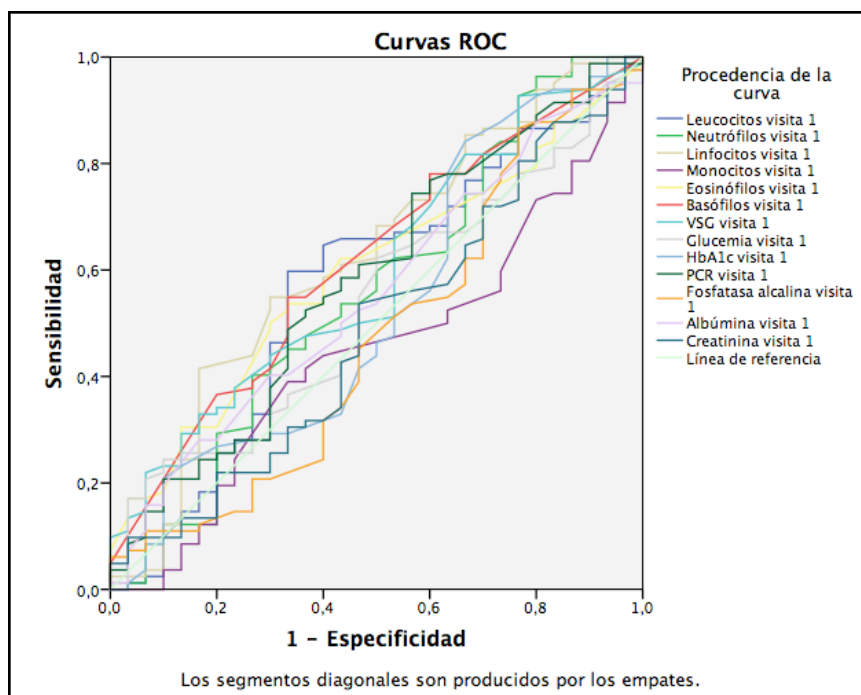


Figura 45. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento durante el seguimiento.

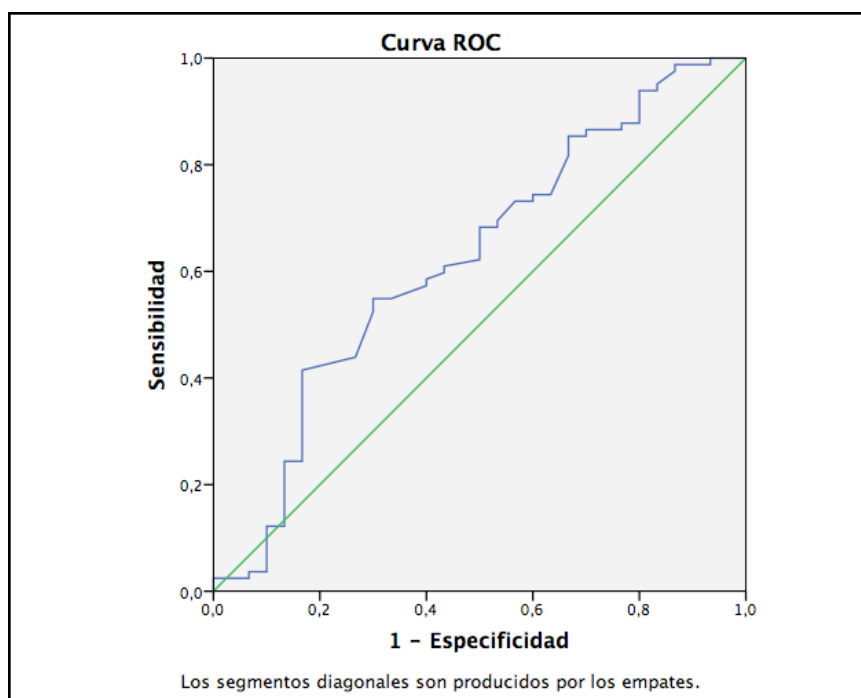


Figura 46. Curva ROC. Valor de linfocitos en la visita 1 asociado a la aparición de evento durante el seguimiento.

Tabla 74. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento durante el seguimiento.

Variables resultado de contraste	Área	p-valor	IC 95%
Leucocitos de la visita 1	0,571	0,253	0,446-0,695
Neutrófilos de la visita 1	0,562	0,318	0,435-0,689
Linfocitos de la visita 1	0,623	0,046*	0,502-0,745
Monocitos de la visita 1	0,449	0,413	0,331-0,568
Eosinófilos de la visita 1	0,594	0,127	0,482-0,706
Basófilos de la visita 1	0,614	0,066	0,499-0,729
VSG de la visita 1	0,595	0,125	0,478-0,711
Glucemia de la visita 1	0,533	0,597	0,416-0,650
HbA1c de la visita 1	0,531	0,618	0,402-0,660
PCR de la visita 1	0,583	0,182	0,461-0,704
Fosfatasa alcalina de la visita 1	0,473	0,665	0,346-0,600
Albúmina de la visita 1	0,555	0,370	0,438-0,673
Creatinina de la visita 1	0,488	0,846	0,365-0,611

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

*Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa.

Por otro lado, hemos analizado los biomarcadores recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento en la visita 2 (Figura 47), poniendo de manifiesto que la VSG en la visita 1 tiene mayor poder discriminativo que el resto de biomarcadores para detectar eventos de complicación en la visita 2, con un área bajo la curva de 0,623 (IC: 0,494-0,751); $p < 0,05$ (Tabla 75), con un valor de VSG de 3,5 mm/h, una sensibilidad del 0,91 y una especificidad del 0,06 (Figura 48).

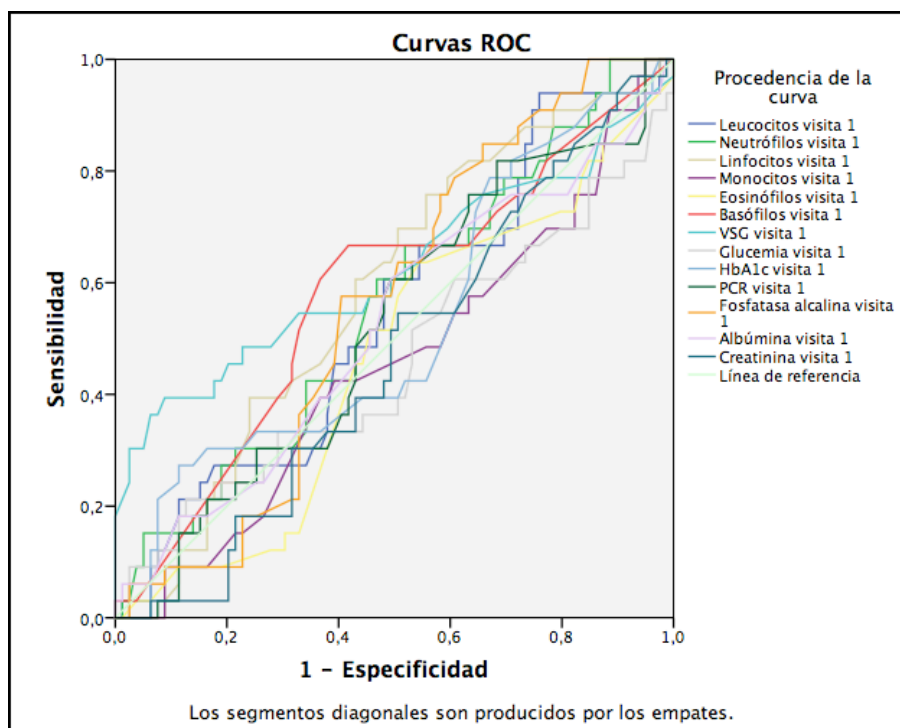


Figura 47. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento en la visita 2.

Tabla 75. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento en la visita 2.

Variables resultado de contraste	Área	p-valor	IC 95%
Leucocitos de la visita 1	0,544	0,469	0,428-0,659
Neutrófilos de la visita 1	0,558	0,337	0,443-0,673
Linfocitos de la visita 1	0,585	0,159	0,473-0,696
Monocitos de la visita 1	0,455	0,449	0,338-0,572
Eosinófilos de la visita 1	0,465	0,555	0,349-0,580
Basófilos de la visita 1	0,578	0,194	0,460-0,696
VSG de la visita 1	0,623	0,041*	0,494-0,751
Glucemia de la visita 1	0,458	0,485	0,333-0,583
HbA1c de la visita 1	0,524	0,695	0,404-0,643
PCR de la visita 1	0,521	0,728	0,405-0,637
Fosfatasa alcalina de la visita 1	0,559	0,326	0,452-0,667
Albúmina de la visita 1	0,521	0,723	0,401-0,641
Creatinina de la visita 1	0,466	0,574	0,355-0,578

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

*Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa.

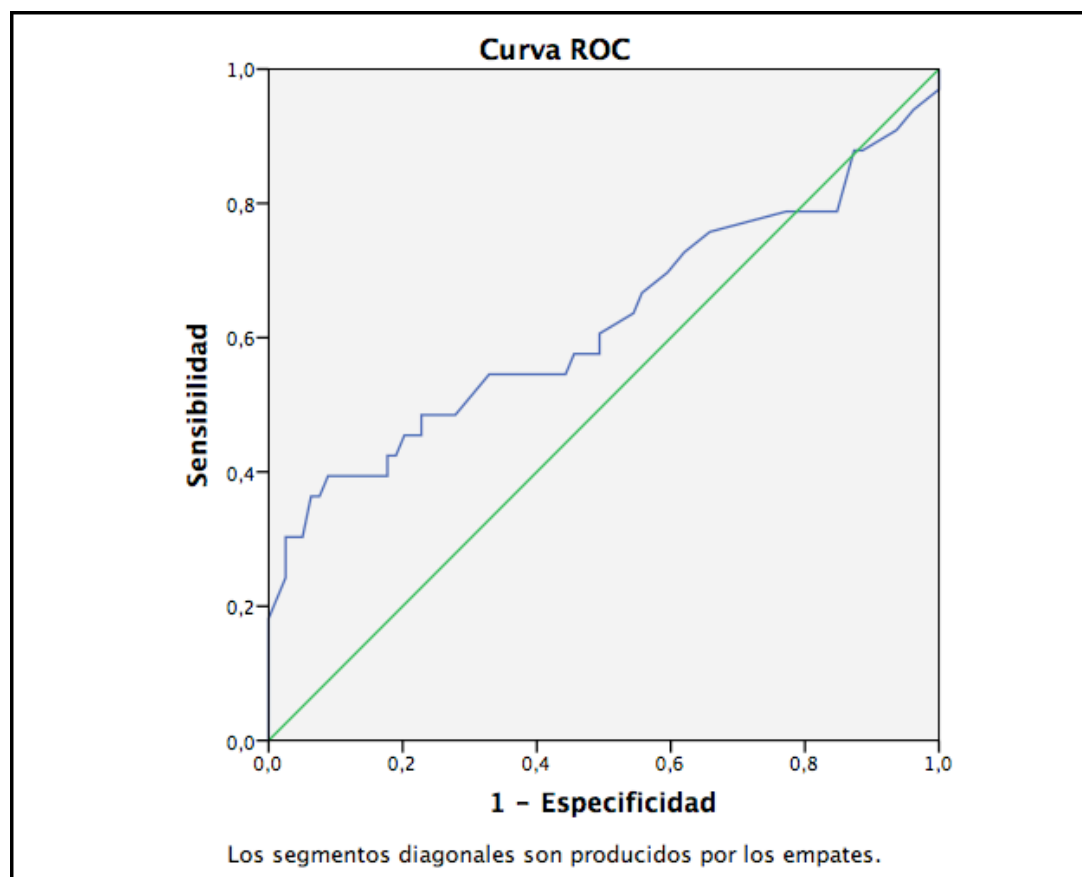


Figura 48. Curva ROC . Valor de VSG en la visita 1 asociado a la aparición de evento en la visita 2.

Se han evaluado también, los biomarcadores recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento en la visita 3 (Figura 49). En este análisis, observamos que un valor de albúmina de 3,7 g/dl en la visita 1 ha mostrado mayor poder discriminativo para detectar la aparición de evento de complicación en la visita 3 con una sensibilidad de 0,90 y una especificidad de 0,15 (Figura 50). La albúmina en este caso tiene mayor poder discriminativo que el resto de biomarcadores para detectar eventos de complicación en la visita 3, con un área bajo la curva de 0,631 (IC: 0,523-0,739); $p < 0,05$ (Tabla 76).

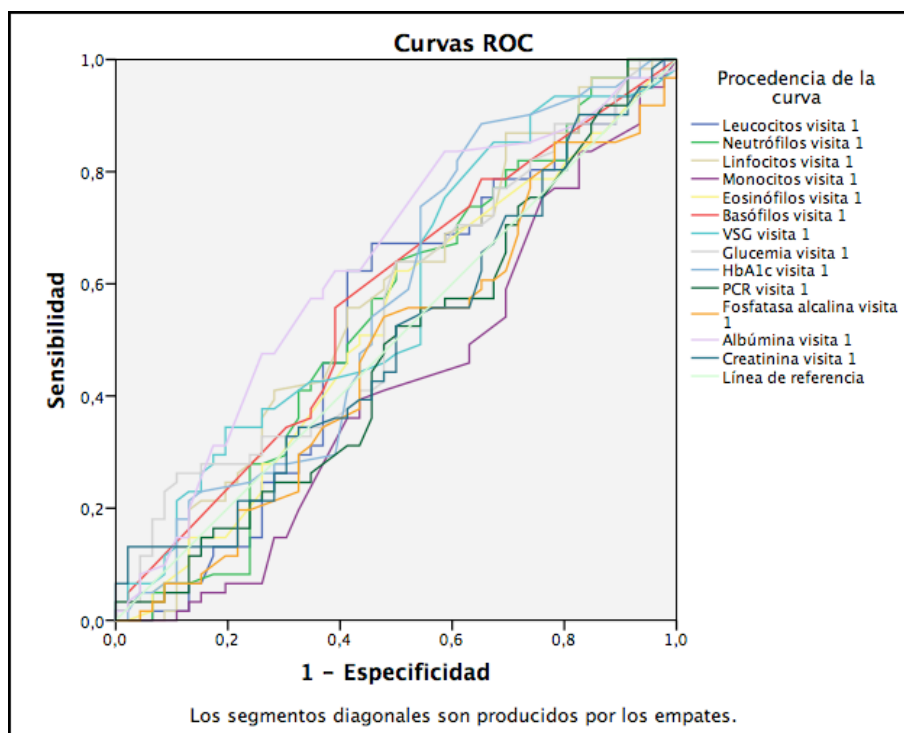


Figura 49. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento en la visita 3.

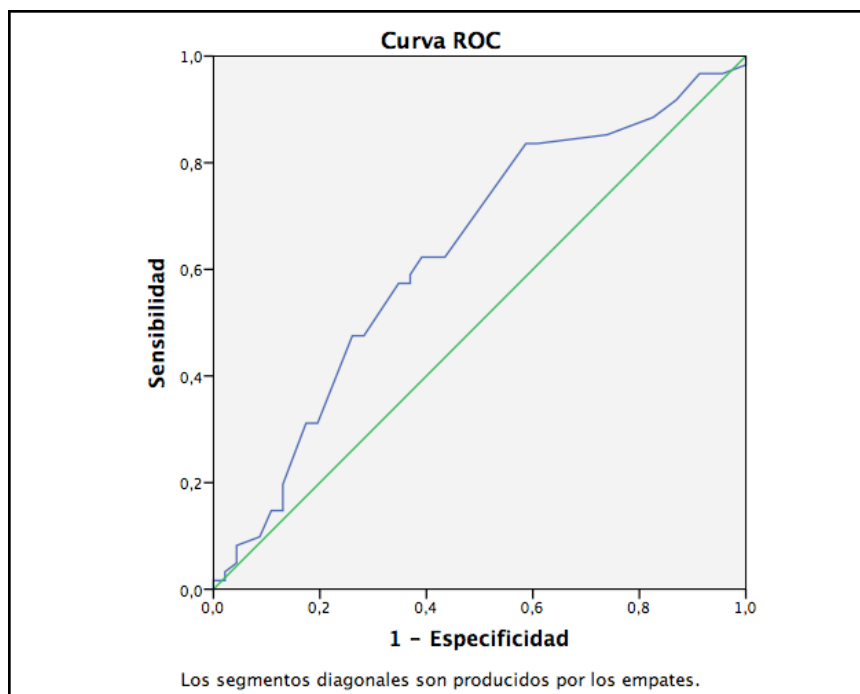


Figura 50. Curva ROC. Valor de albúmina en la visita 1 asociado a la aparición de evento en la visita 3.

Tabla 76. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento en la visita 3.

Variables resultado de contraste	Área	p-valor	IC 95%
Leucocitos de la visita 1	0,527	0,630	0,412-0,642
Neutrófilos de la visita 1	0,539	0,491	0,424-0,654
Linfocitos de la visita 1	0,567	0,237	0,455-0,679
Monocitos de la visita 1	0,416	0,137	0,304-0,527
Eosinófilos de la visita 1	0,523	0,689	0,410-0,635
Basófilos de la visita 1	0,567	0,236	0,456-0,678
VSG de la visita 1	0,576	0,180	0,465-0,687
Glucemia de la visita 1	0,554	0,344	0,443-0,665
HbA1c de la visita 1	0,567	0,234	0,453-0,682
PCR de la visita 1	0,476	0,676	0,363-0,589
Fosfatasa alcalina de la visita 1	0,474	0,644	0,362-0,586
Albúmina de la visita 1	0,631	0,020*	0,523-0,739
Creatinina de la visita 1	0,498	0,972	0,386-0,610

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

*Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa.

Continuando con el análisis, evaluamos los biomarcadores recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento en la visita 4 (Figura 51), donde no se pudo detectar ningún parámetro analítico que tuviese mayor poder discriminativo para detectar la aparición de evento (Tabla 77).

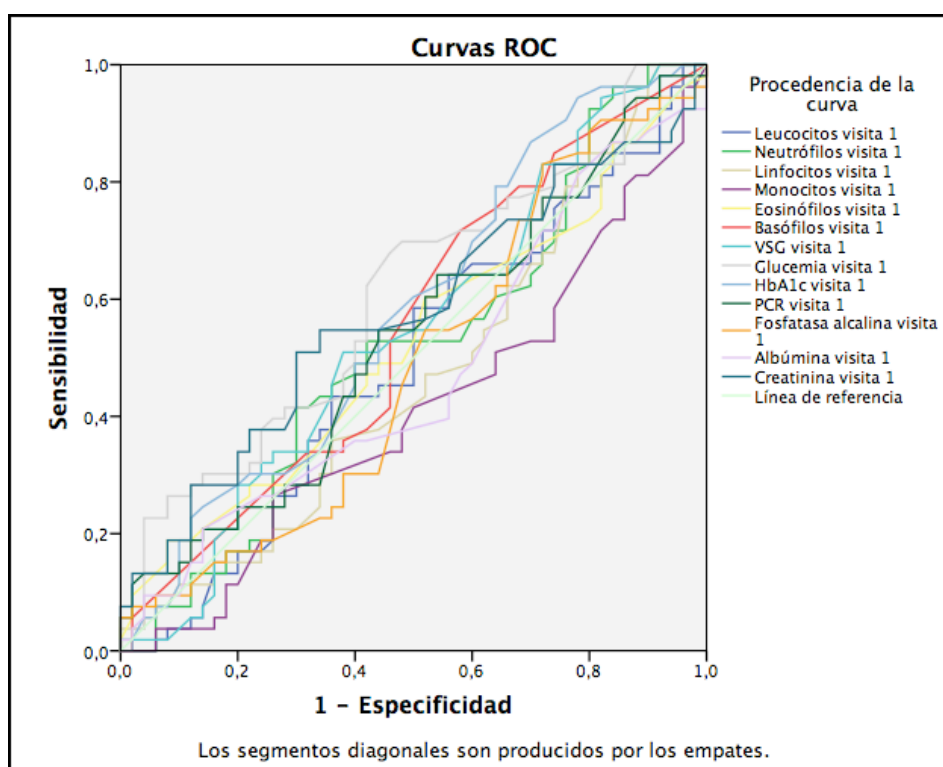


Figura 51. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento en la visita 4.

Tabla 77. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 1 asociados a la aparición de evento en la visita 4.

Variables resultado de contraste	Área	p-valor	IC 95%
Leucocitos de la visita 1	0,492	0,895	0,380-0,605
Neutrófilos de la visita 1	0,517	0,764	0,404-0,630
Linfocitos de la visita 1	0,472	0,618	0,359-0,584
Monocitos de la visita 1	0,409	0,113	0,299-0,519
Eosinófilos de la visita 1	0,522	0,702	0,410-0,634
Basófilos de la visita 1	0,549	0,395	0,436-0,661
VSG de la visita 1	0,543	0,454	0,430-0,655
Glucemia de la visita 1	0,605	0,068	0,495-0,714
HbA1c de la visita 1	0,577	0,176	0,466-0,689
PCR de la visita 1	0,533	0,566	0,421-0,645
Fosfatasa alcalina de la visita 1	0,488	0,828	0,374-0,601
Albúmina de la visita 1	0,475	0,661	0,362-0,588
Creatinina de la visita 1	0,574	0,197	0,463-0,685

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

Una vez finalizados los análisis con los parámetros analíticos recogidos en la visita 1, continuamos con el análisis de los parámetros analíticos recogidos en la visita 2. En la Figura 52 se muestra el análisis realizado entre los parámetros analíticos de la visita 2 y la aparición de evento en esta misma. El valor de la VSG 4,5 mm/h en la visita 2, se muestra como el que tiene mayor poder discriminativo para detectar la aparición de evento de complicación en la misma visita, con una sensibilidad del 0,90 y especificidad del 0,10 (Figura 53). La VSG en la visita 2 tiene mayor poder discriminativo que el resto de biomarcadores para detectar eventos de complicación, área bajo la curva de 0,640 (IC: 0,516-0,765); $p < 0,05$ (Tabla 78).

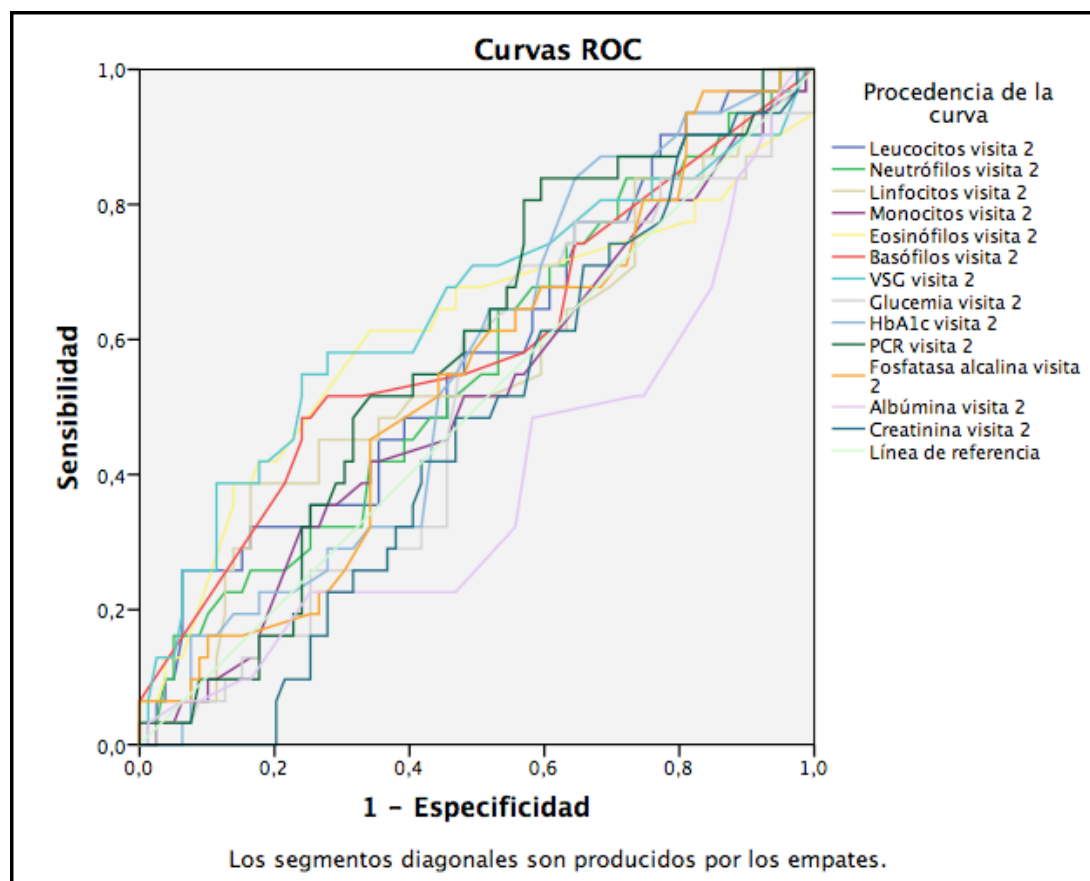


Figura 52. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 2 asociados a la aparición de evento en la visita 2.

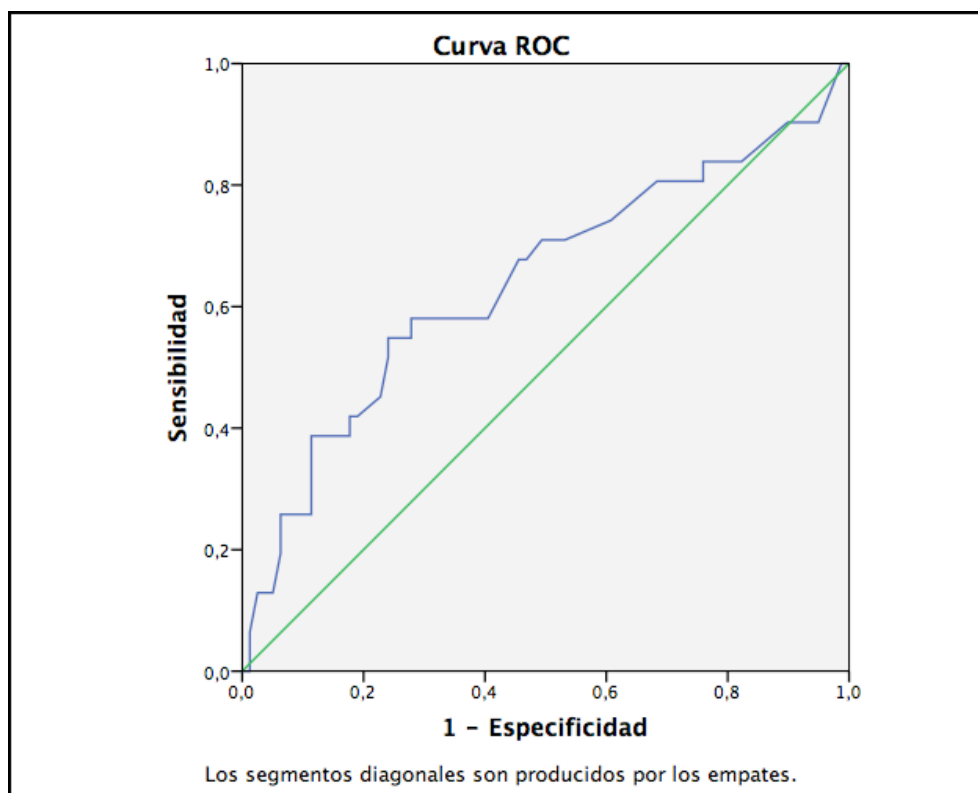


Figura 53. Curva ROC. Valor de VSG en la visita 2 asociado a la aparición de evento en la visita 2.

Tabla 78. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 2 asociados a la aparición de evento en la visita 2.

Variables resultado de contraste	Área	p-valor	IC 95%
Leucocitos de la visita 2	0,576	0,219	0,455-0,696
Neutrófilos de la visita 2	0,557	0,351	0,438-0,677
Linfocitos de la visita 2	0,549	0,427	0,424-0,674
Monocitos de la visita 2	0,511	0,855	0,390-0,632
Eosinófilos de la visita 2	0,610	0,074	0,479-0,740
Basófilos de la visita 2	0,590	0,145	0,464-0,715
VSG de la visita 2	0,640	0,022*	0,516-0,765
Glucemia de la visita 2	0,500	0,995	0,383-0,618
HbA1c de la visita 2	0,554	0,380	0,440-0,668
PCR de la visita 2	0,579	0,199	0,466-0,692
Fosfatasa alcalina de la visita 2	0,538	0,532	0,421-0,656
Albúmina de la visita 2	0,386	0,063	0,266-0,506
Creatinina de la visita 2	0,466	0,579	0,355-0,577

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

*Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa.

En el análisis realizado entre los parámetros analíticos recogidos en la visita 2 y la aparición de evento en la visita 3 (Figura 54), no se ha puesto de manifiesto asociación significativa, por lo que no se puede determinar que algún parámetro analítico de la visita 2 tenga mayor poder discriminativo para detectar eventos de complicación en la visita 3 (Tabla 79). Igualmente, al analizar los biomarcadores de la visita 2 y la aparición de evento en la visita 4 (Figura 55), no se observa ningún parámetro analítico con poder discriminativo (Tabla 80).

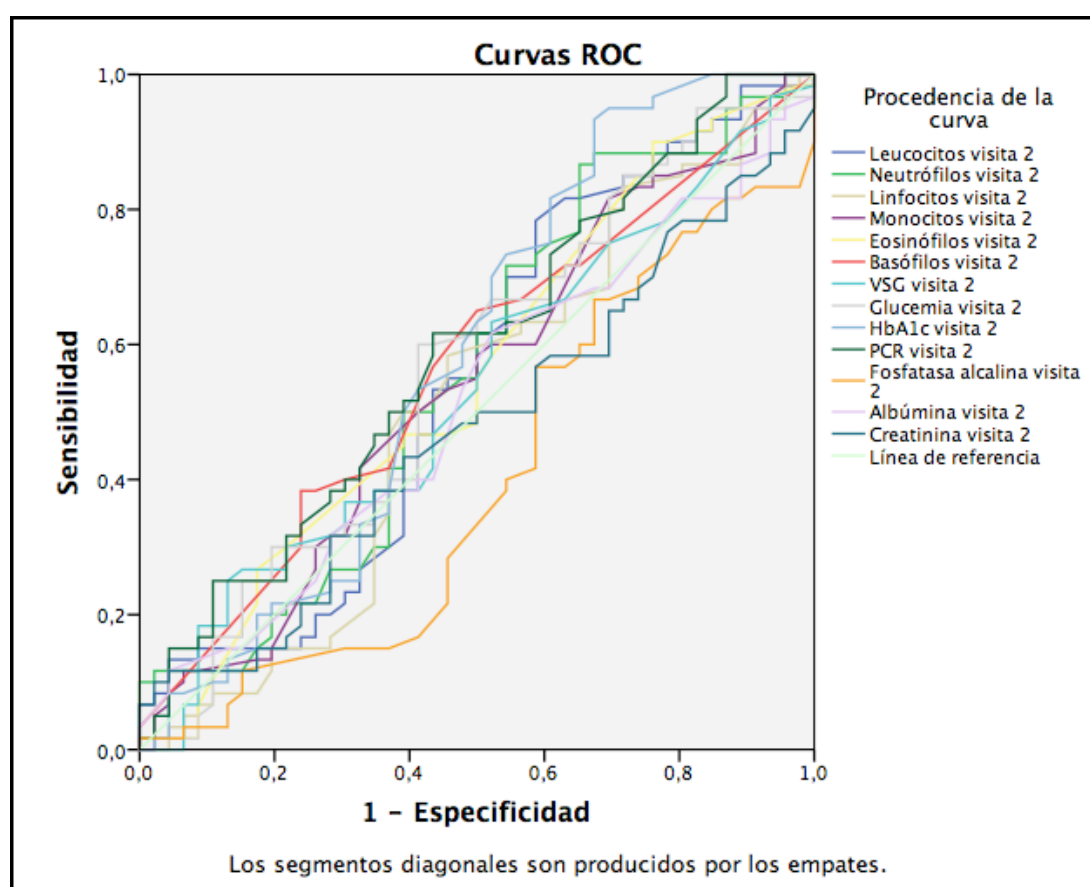


Figura 54. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 2 asociados a la aparición de evento en la visita 3.

Tabla 79. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 2 asociados a la aparición de evento en la visita 3.

Variables resultado de contraste	Área	p-valor	IC 95%
Leucocitos de la visita 2	0,549	0,389	0,434-0,664
Neutrófilos de la visita 2	0,559	0,300	0,445-0,672
Linfocitos de la visita 2	0,509	0,876	0,394-0,624
Monocitos de la visita 2	0,540	0,481	0,428-0,652
Eosinófilos de la visita 2	0,554	0,339	0,442-0,666
Basófilos de la visita 2	0,566	0,247	0,456-0,676
VSG de la visita 2	0,534	0,553	0,422-0,645
Glucemia de la visita 2	0,560	0,291	0,448-0,672
HbA1c de la visita 2	0,586	0,128	0,471-0,702
PCR de la visita 2	0,590	0,112	0,481-0,700
Fosfatasa alcalina de la visita 2	0,399	0,074	0,288-0,509
Albúmina de la visita 2	0,513	0,826	0,401-0,624
Creatinina de la visita 2	0,475	0,658	0,364-0,585

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

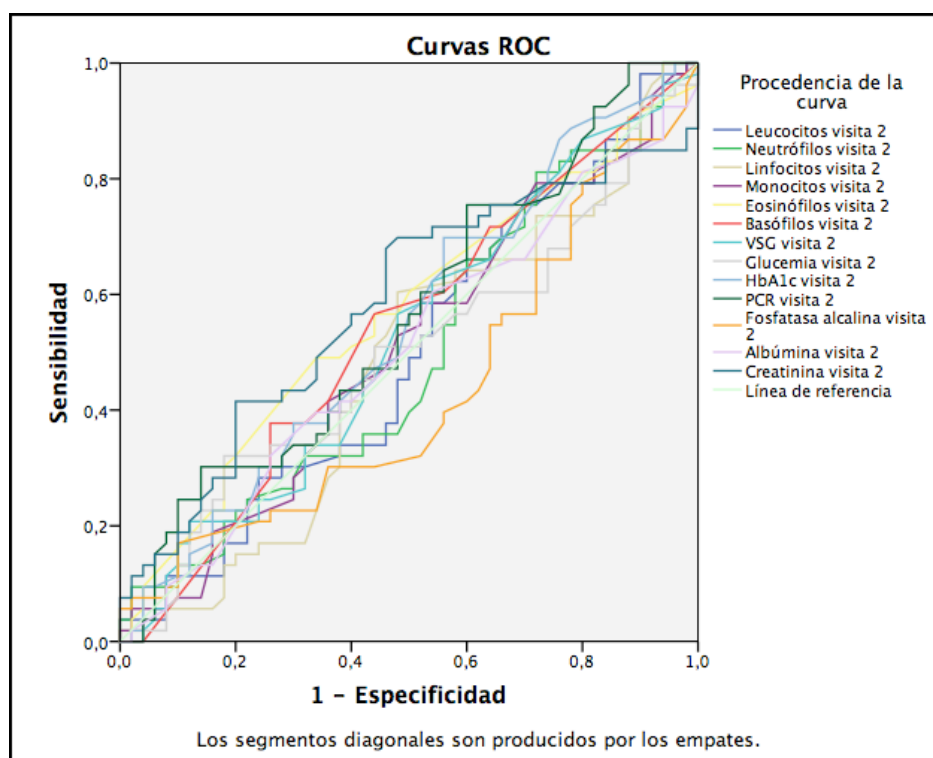


Figura 55. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 2 asociados a la aparición de evento en la visita 4.

Tabla 80. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 2 asociados a la aparición de evento en la visita 4.

Variables resultado de contraste	Área	p-valor	IC 95%
Leucocitos de la visita 2	0,499	0,992	0,387-0,612
Neutrófilos de la visita 2	0,497	0,961	0,384-0,610
Linfocitos de la visita 2	0,481	0,734	0,367-0,594
Monocitos de la visita 2	0,507	0,905	0,394-0,619
Eosinófilos de la visita 2	0,566	0,250	0,455-0,677
Basófilos de la visita 2	0,537	0,514	0,425-0,650
VSG de la visita 2	0,522	0,695	0,410-0,635
Glucemia de la visita 2	0,495	0,937	0,383-0,608
HbA1c de la visita 2	0,545	0,427	0,434-0,657
PCR de la visita 2	0,561	0,285	0,450-0,673
Fosfatasa alcalina de la visita 2	0,432	0,234	0,320-0,544
Albúmina de la visita 2	0,503	0,961	0,391-0,615
Creatinina de la visita 2	0,582	0,150	0,471-0,694

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

De acuerdo a los objetivos de nuestro trabajo de investigación hemos continuado con los análisis de curvas ROC para valorar los biomarcadores de la visita 3. Como se muestra en la Figura 56, hemos analizado los parámetros analíticos recogidos en la visita 3 en relación a la aparición de evento en la visita 3, determinando un valor de glucemia de 99,0 mg/dl (Figura 57) y de PCR de 0,98 mg/l (Figura 58) en la visita 3, como los parámetros con mayor poder discriminativo para detectar la aparición de evento de complicación en dicha visita. La glucemia muestra una sensibilidad del 0,93 y una especificidad del 0,24 y la PCR una sensibilidad del 0,98 y una especificidad del 0,26. Tanto la glucemia como la PCR son los biomarcadores de la visita 3 que mayor poder discriminativo tienen para detectar eventos de complicación en la misma visita, la PCR con un área bajo de curva de 0,629 (IC: 0,519-0,738); $p < 0,05$ y la glucemia de 0,618 (IC: 0,509-0,727); $p < 0,05$ la PCR (Tabla 81).

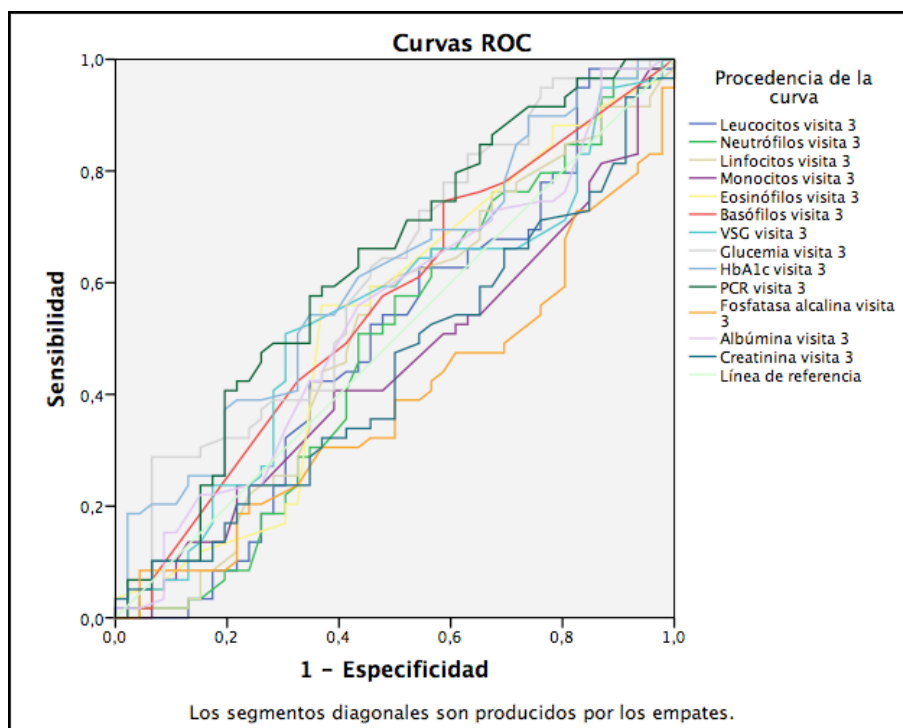


Figura 56. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 3 asociados a la aparición de evento en la visita 3.

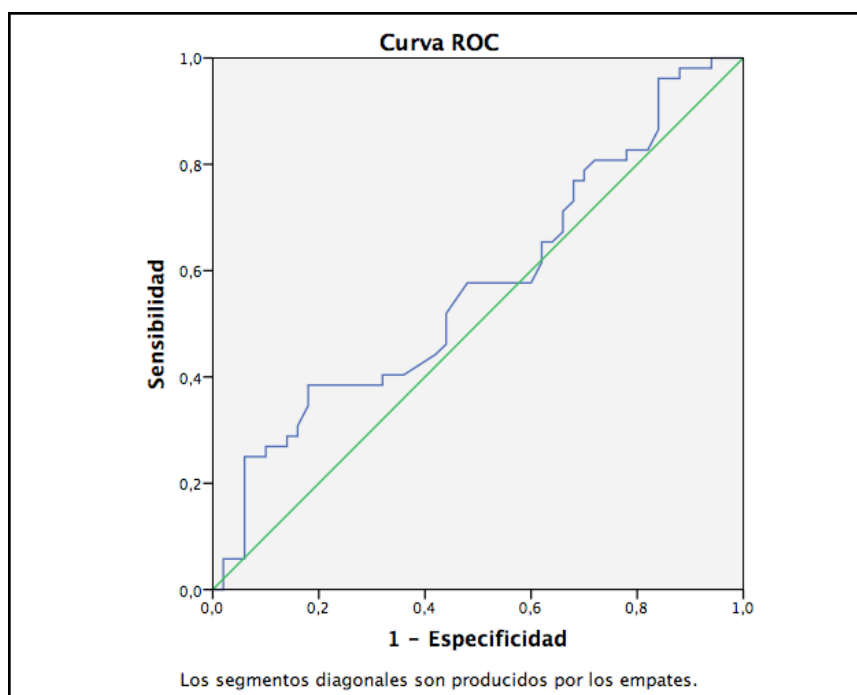


Figura 57. Curva ROC. Valor de glucemia en la visita 3 asociado a la aparición de evento en la visita 3.

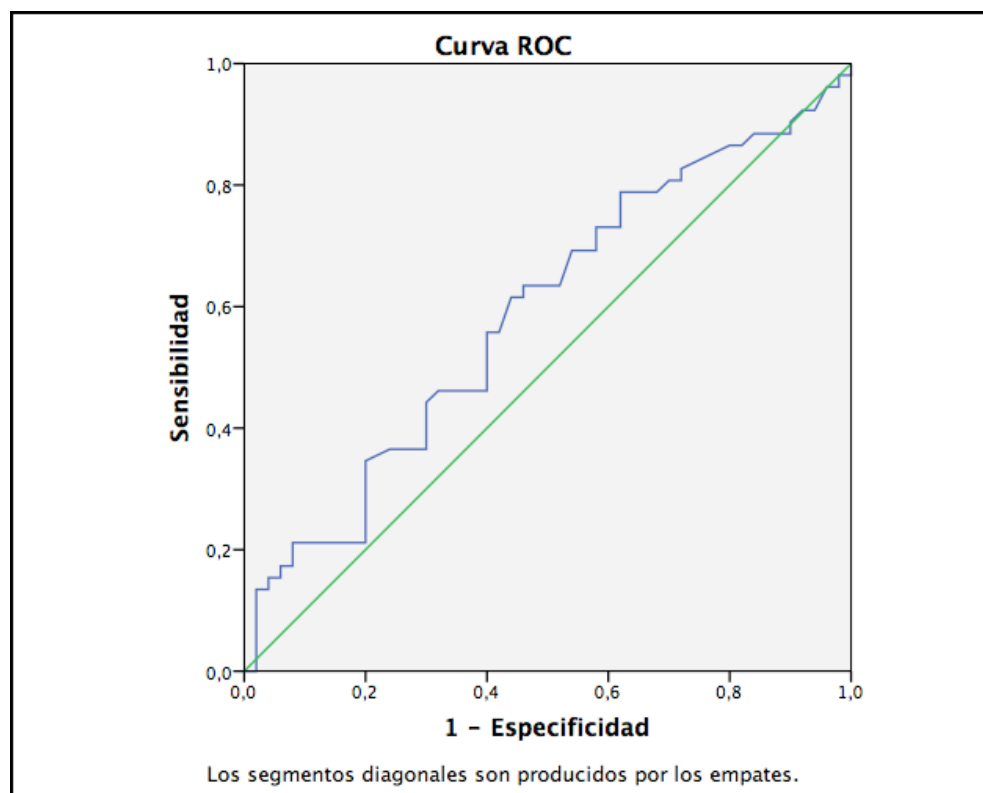


Figura 58. Curva ROC. Valor de PCR en la visita 3 asociado a la aparición de evento en la visita 3.

Tabla 81. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 3 asociados a la aparición de evento en la visita 3.

Variables resultado de contraste	Área	p-valor	IC 95%
Leucocitos de la visita 3	0,493	0,907	0,378-0,609
Neutrófilos de la visita 3	0,489	0,851	0,374-0,605
Linfocitos de la visita 3	0,511	0,854	0,396-0,625
Monocitos de la visita 3	0,448	0,362	0,337-0,559
Eosinófilos de la visita 3	0,534	0,548	0,419-0,649
Basófilos de la visita 3	0,560	0,295	0,448-0,671
VSG de la visita 3	0,536	0,525	0,423-0,649
Glucemia de la visita 3	0,618	0,038*	0,509-0,727
HbA1c de la visita 3	0,611	0,052	0,503-0,719
PCR de la visita 3	0,629	0,024*	0,519-0,738
Fosfatasa alcalina de la visita 3	0,389	0,052	0,282-0,497
Albúmina de la visita 3	0,542	0,462	0,430-0,654
Creatinina de la visita 3	0,447	0,357	0,337-0,558

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

*Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa.

En cuanto al análisis realizado de los biomarcadores de la visita 3 y aparición de evento en la visita 4 (Figura 59), no hemos podido obtener significación en cuanto al predominio de un biomarcador sobre el resto para la discriminación de la aparición de evento (Tabla 82).

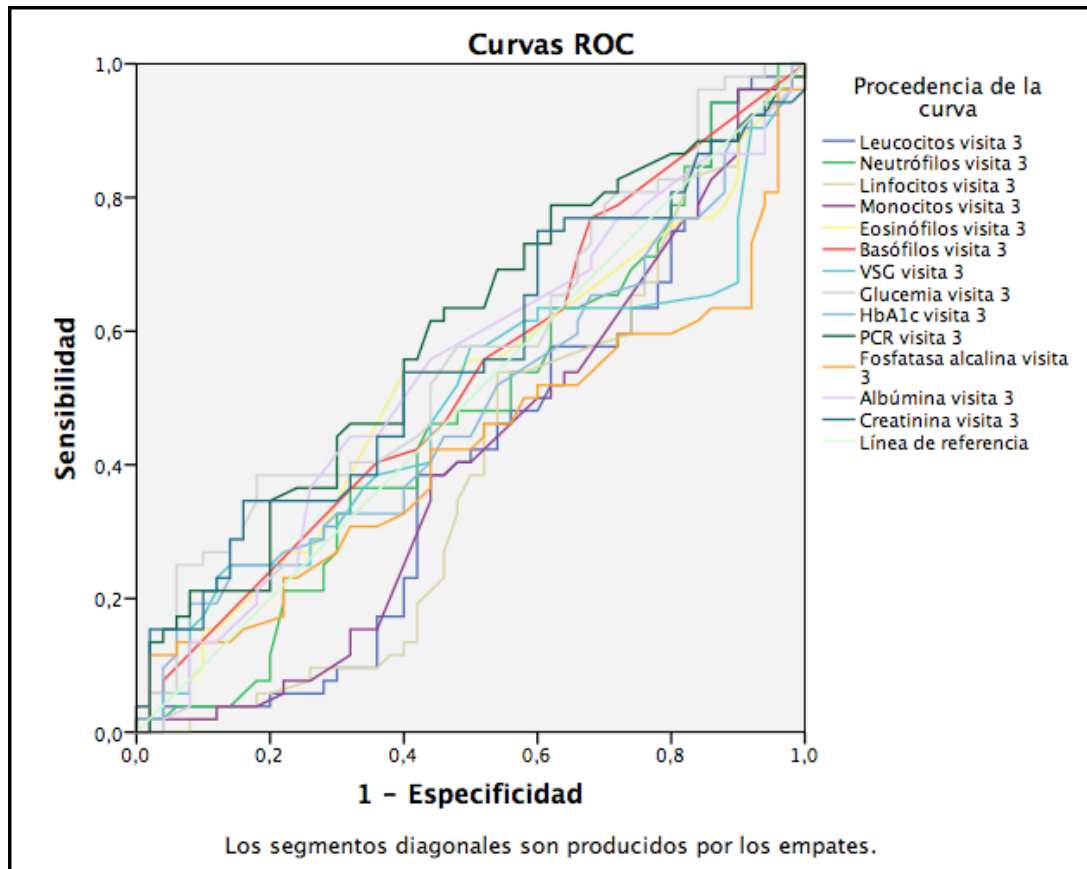


Figura 59. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 3 asociados a la aparición de evento en la visita 4.

Tabla 82. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 3 asociados a la aparición de evento en la visita 4.

Variables resultado de contraste	Área	p-valor	IC 95%
Leucocitos de la visita 3	0,408	0,109	0,296-0,520
Neutrófilos de la visita 3	0,477	0,685	0,364-0,590
Linfocitos de la visita 3	0,395	0,068	0,284-0,506
Monocitos de la visita 3	0,408	0,109	0,297-0,519
Eosinófilos de la visita 3	0,513	0,820	0,400-0,626
Basófilos de la visita 3	0,533	0,567	0,421-0,645
VSG de la visita 3	0,484	0,786	0,370-0,599
Glucemia de la visita 3	0,571	0,218	0,459-0,683
HbA1c de la visita 3	0,491	0,872	0,378-0,604
PCR de la visita 3	0,590	0,119	0,479-0,700
Fosfatasa alcalina de la visita 3	0,422	0,172	0,309-0,534
Albúmina de la visita 3	0,539	0,499	0,426-0,652
Creatinina de la visita 3	0,559	0,301	0,447-0,672

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

Por último, hemos analizado los biomarcadores recogidos en la visita 4 y la aparición de evento en la misma visita (Figura 60), en donde el valor de la PCR de la visita 4 en 0,95 mg/l, era el que mayor poder discriminativo tenía para detectar la aparición de evento de complicación en la visita 4 con una sensibilidad del 0,92 y especificidad del 0,23 (Figura 61). La PCR en la visita 4 tiene mayor poder discriminativo que el resto de biomarcadores para detectar eventos de complicación en la visita 4, con un área bajo la curva de 0,704 (IC: 0,599-0,809); $p=0,001$ (Tabla 83).

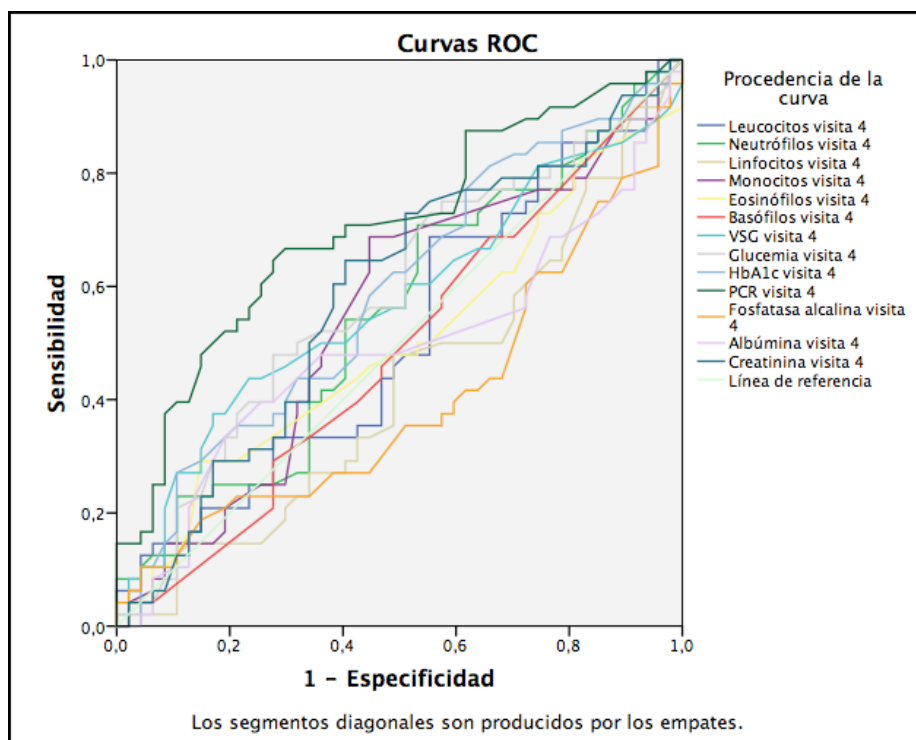


Figura 60. Curvas ROC. Biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 4 asociados a la aparición de evento en la visita 4.

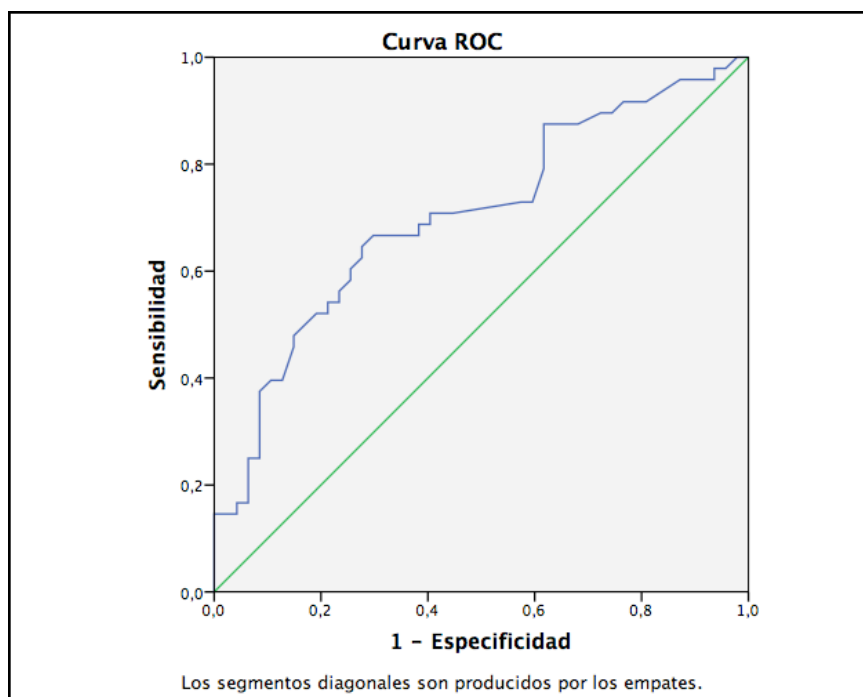


Figura 61. Curva ROC. Valor de PCR en la visita 4 asociado a la aparición de evento en la visita 4.

Tabla 83. Curvas ROC. Área bajo la curva de los diferentes biomarcadores sanguíneos recogidos en la visita 4 asociados a la aparición de evento en la visita 4.

Variables resultado de contraste	Área	p-valor	IC 95%
Leucocitos de la visita 4	0,513	0,832	0,395-0,630
Neutrófilos de la visita 4	0,550	0,398	0,434-0,667
Linfocitos de la visita 4	0,424	0,203	0,309-0,540
Monocitos de la visita 4	0,551	0,396	0,433-0,668
Eosinófilos de la visita 4	0,498	0,967	0,380-0,615
Basófilos de la visita 4	0,486	0,815	0,369-0,603
VSG de la visita 4	0,570	0,240	0,453-0,687
Glucemia de la visita 4	0,582	0,168	0,466-0,698
HbA1c de la visita 4	0,587	0,144	0,472-0,702
PCR de la visita 4	0,704	0,001*	0,599-0,809
Fosfatasa alcalina de la visita 4	0,400	0,095	0,285-0,516
Albúmina de la visita 4	0,489	0,849	0,369-0,608
Creatinina de la visita 4	0,584	0,161	0,467-0,700

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

*Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa.

6.11.3. Los signos radiológicos ante la aparición de un evento de complicación

Un aspecto fundamental de este trabajo de investigación es valorar estadísticamente si los pacientes sin curación radiológica en la visita 1 tienen posteriormente un evento. Para dar respuesta a esta pregunta analizamos estas variables mediante una prueba Chi Cuadrado.

Los resultados de este análisis (Tabla 84) muestran una asociación estadísticamente significativa entre la curación radiológica en la visita 1 y la ausencia de evento de complicación durante el seguimiento de 12 meses ($X^2 (1) = 3,9$, $p < 0,05$). El 100,0% de los pacientes que no presentaban curación radiológica en la visita 1, desarrollaron algún evento durante el seguimiento. En el grupo diagnosticado como curación radiológica también presentó evento un porcentaje considerable 88,2%. Bien es cierto, que la probabilidad asociada al estadístico de contraste está muy próxima a 0,05 pero consideramos llamativo que la totalidad de los no curados radiológicamente presentara un evento posterior.

A continuación y dando respuesta a los objetivos de este trabajo, realizamos el mismo análisis anterior con las distintas visitas de seguimiento de este grupo de pacientes, estudiando la asociación entre la presencia de curación o no curación radiológica y la aparición o no de evento de complicación en las mismas.

Respecto a la curación radiológica en la visita 2 y la presencia o no de un evento en esa misma visita, en la Tabla 84 se recogen resultados que ponen de manifiesto que existe una asociación ($X^2 (1) = 4,1$, $p < 0,05$), que muestra que el 97,5% de los pacientes con curación radiológica, no presentaron evento en la misma visita 2, mientras que en el 11,8% de los que no presentaron curación radiológica si se observó evento.

También se ha encontrado una asociación entre la curación radiológica en la visita 3 y la no aparición de evento en esa misma visita ($X^2 (1) = 5,0$, $p < 0,05$). En la visita 3, el 12,9% de los pacientes sin curación radiológica mostraron evento en la visita, y el 97,8% de los pacientes con curación radiológica no mostró evento (Tabla 84).

Por último, los resultados también muestran una asociación entre presentar curación radiológica en la visita 4 y la no aparición de evento en esa misma visita ($X^2 (1) = 4,0$, $p < 0,05$). En la visita 4, el 14,0% de los pacientes sin curación radiológica, presentaron evento en esa misma visita y el 98,0% de los pacientes con curación radiológica, no presentaron evento (Tabla 84).

En la Figura 62 se pone de manifiesto que en los pacientes sin curación radiológica aumenta el porcentaje de aparición de evento de complicación a lo largo del seguimiento, mientras que en ese mismo periodo en los pacientes considerados curados desde el punto de vista radiológico, disminuye la aparición de eventos de complicación.

Tabla 84. Prueba Chi Cuadrado. Asociación-independencia. Curación radiológica asociada a la aparición de evento.

Curación radiológica	Evento n (%)	No evento n (%)	p-valor; OR [IC 95%]
Visita 1 asociado a evento durante el seguimiento	75 (88,2)	30 (100,0)	0,049; 1,4 [1,2-1,6]*
Visita 1 asociado a evento en la visita 2	29 (85,3)	75 (93,8)	0,144
Visita 1 asociado a evento en la visita 3	59 (92,2)	43 (93,5)	0,797
Visita 1 asociado a evento en la visita 4	47 (87,0)	50 (98,0)	0,061
Visita 2 asociado a evento en la visita 2	30 (88,2)	78 (97,5)	0,043; 5,2 [0,9-29,9]*
Visita 2 asociado a evento en la visita 3	62 (96,9)	43 (93,5)	0,399
Visita 2 asociado a evento en la visita 4	51 (94,4)	49 (96,1)	0,694
Visita 3 asociado a evento en la visita 3	54 (87,1)	45 (97,8)	0,046; 6,7 [0,8-55,3]*
Visita 3 asociado a evento en la visita 4	48 (88,9)	48 (94,1)	0,339
Visita 4 asociado a evento en la visita 4	43 (86,0)	50 (98,0)	0,025; 8,1 [1,0-68,8]*

Abreviaturas: OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

*Valores de $p < 0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa.

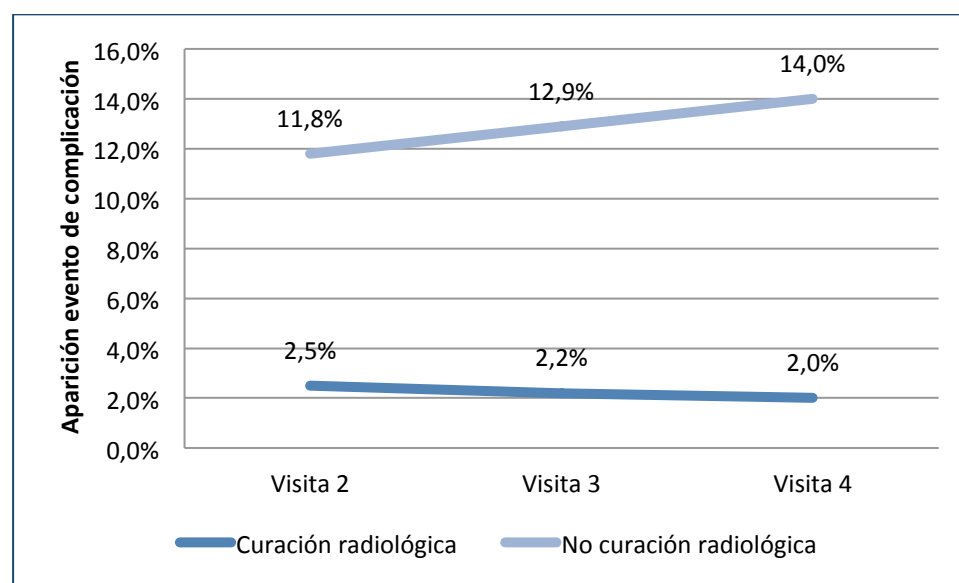


Figura 62. Gráfico de aparición de evento de complicación según curación radiológica.

6.11.4. Tiempo libre de evento de complicación

Un aspecto que hemos considerado importante analizar es el tiempo libre de evento de complicación (supervivencia), para lo que hemos utilizado un

análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier calculado en los pacientes cicatrizados tras un proceso de osteomielitis a los que se les realiza un seguimiento durante 12 meses.

Una vez realizado el análisis de supervivencia, podemos decir que en el primer mes existe una probabilidad del 59,5% de presentar un evento de complicación. La supervivencia mediana de no padecer evento de complicación es de 6 meses (Figura 63).

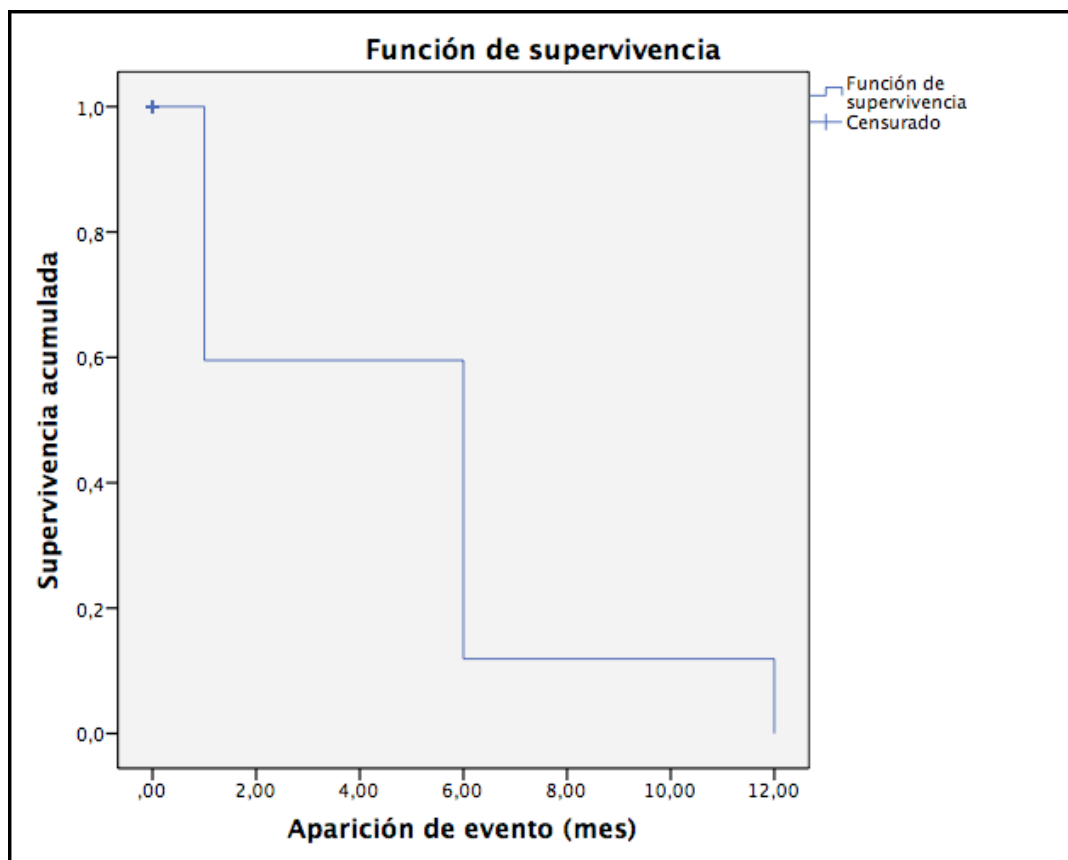


Figura 63. Función de supervivencia para la aparición de evento.

Siguiendo con este análisis, se ha comparado, mediante la prueba de Log-rank, la supervivencia en cuanto a la aparición de evento de complicación para la osteomielitis, teniendo en cuenta los dos tipos de tratamientos aplicados: quirúrgico y médico. No se han apreciado diferencias en cuanto a la aparición de eventos de complicación y el tratamiento aplicado para el

manejo de la osteomielitis, ya que no hay apenas diferencias entre las curvas ($X^2(1) = 0,187$, $p = 0,665$), como se puede observar en la Figura 64.

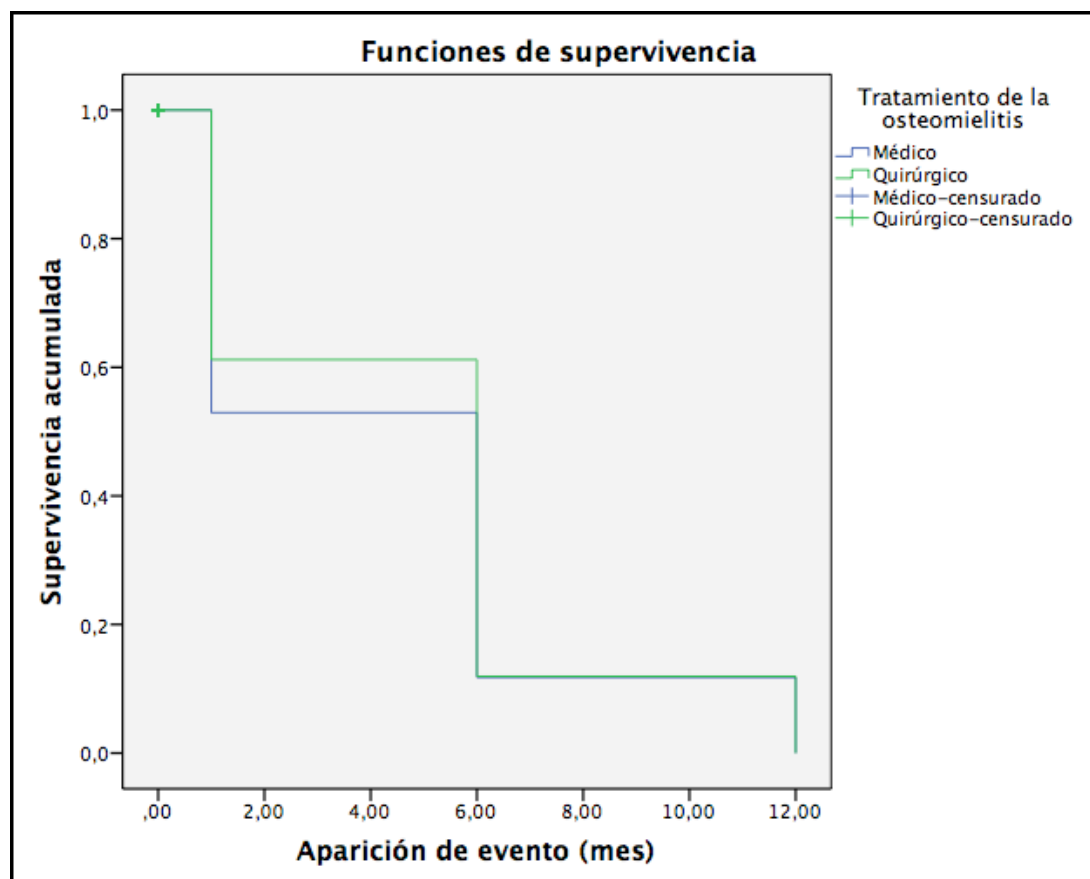


Figura 64. Función de supervivencia para la aparición de evento entre tratamiento quirúrgico y médico.

6.11.5. Factores de riesgo de la aparición de evento de complicación

Teniendo en cuenta los resultados de los análisis bivariados de los factores que podrían formar parte del modelo predictivo sobre la aparición de un evento de complicación, y con el apoyo de los hallazgos en la literatura científica, se realizó un modelo de regresión logística binaria. Las variables que conforman el modelo se seleccionaron utilizando el método “por pasos hacia adelante (Wald)”. La calibración del modelo se realizó a través de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, método más robusto para los modelos con covariables cuantitativas y muestras de pequeño

tamaño. La capacidad de discriminación del modelo se asignó con los valores de sensibilidad, especificidad y con el análisis de las áreas de la curva ROC.

El modelo de regresión logística resultó estadísticamente significativo ($X^2=12,8$, $p<0,01$) y al mismo tiempo la prueba de Hosmer y Lemeshow ($X^2=8,6$, $p>0,05$) nos llevó a no rechazar la hipótesis nula que asume la adecuación del modelo, por lo que podemos considerar que el modelo cumple con su función predictora sobre la aparición de evento de complicación. La sensibilidad fue 0,95, la especificidad 0,18, el VPP 0,85 y el VPN 0,06, con un área bajo la curva de 0,650 (IC: 0,521-0,779); $p<0,05$ (Figura 65).

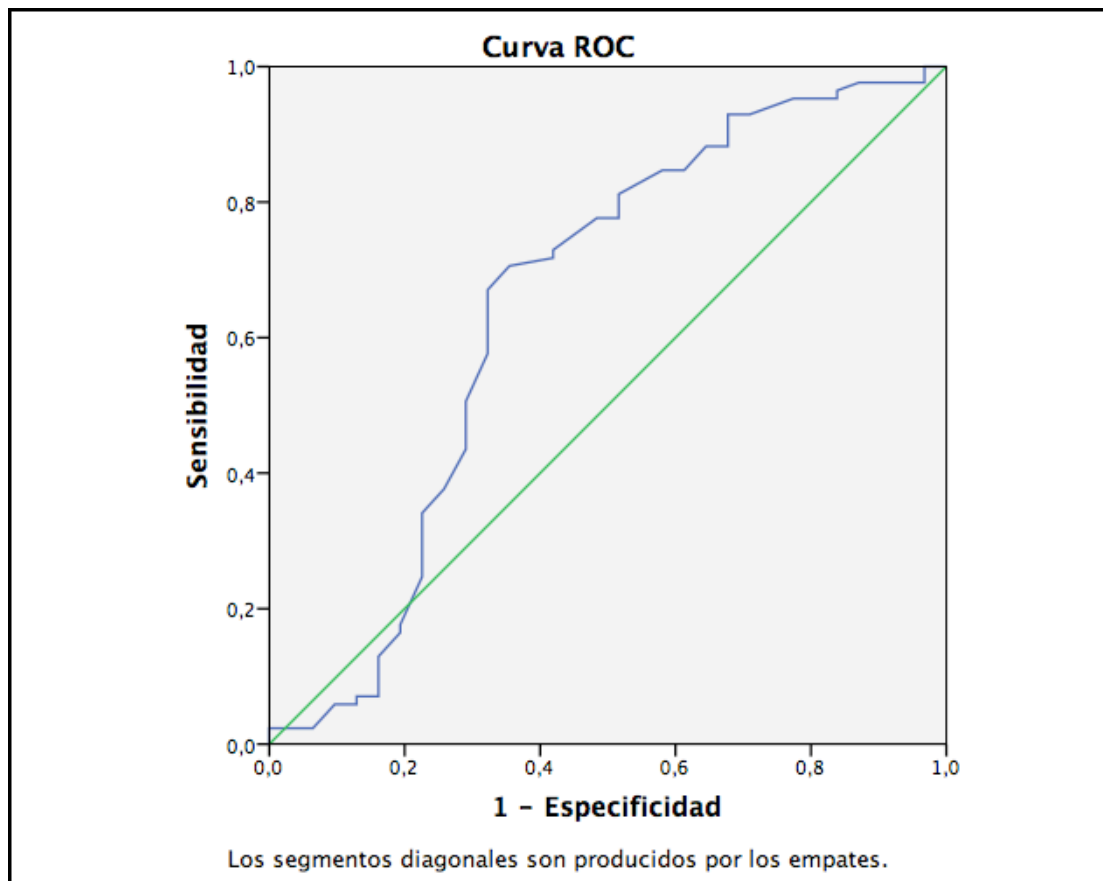


Figura 65. Curva ROC. Modelo de regresión logística binaria.

Respecto a la desviación y a la estimación de la proporción de varianza de la variable dependiente explicada por las variables predictoras, los datos

aportados por el análisis se recogen en la Tabla 85. La estimación de la varianza sobre la aparición de evento explicada por el modelo está entre un 11,3% y un 16,5%.

Tabla 85. Desviación y varianza explicada por el modelo de regresión logística binaria.

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
2	110,203	0,113	0,165

Finalmente el análisis nos ofrece un modelo que incluye las variables años de evolución de la DM y el tipo de tejido cicatricial en la visita 1 (Tabla 86). Los años de evolución de la DM ($p=0,030$; HR: 1,0 [IC: 0,9-1,0]) y la presencia de tejido sano en la cicatriz de la UPD en la visita 1 ($p=0,009$; HR: 0,3 [IC: 0,1-0,7]), son las variables que se asocian de forma independiente con la aparición de un evento de complicación durante el seguimiento (Tabla 87).

Tabla 86. Modelo multivariante de regresión logística binaria. Factores de riesgo asociados a la aparición de evento.

Factor de riesgo		p-valor; HR [IC 95%]
Años evolución DM		0,030; 1,0 [0,9-1,0]*
Hipercolesterolemia		0,491
Antecedentes de enolismo		0,124
EVP		0,447
Localización UPD		0,443
Tipo de tejido de la UPD		0,601
Infección mono o polimicrobiana		0,736
Tto para el manejo de la osteomielitis		0,241
Curación radiológica en la visita 1		0,115
Curación analítica en la visita 1		0,783
Linfocitos en la visita 1		0,418
Tejido cicatricial	Sano	0,009; 0,3 [0,1-0,7]*
	Queloides	1,000
	Hiperqueratósico/Disqueratósico	0,681

Abreviaturas: HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; DM: Diabetes *mellitus*; EVP: enfermedad vascular periférica; UPD: úlcera de Pie Diabético; Tto: tratamiento.

*Valores de $p<0,05$ establecen asociación estadísticamente significativa.

Tabla 87. Variables del modelo de regresión logística binaria.

Variables independientes		B	E.T.	Wald	gl	p-valor	HR	IC 95%
Paso 2	Años evolución DM	-0,044	0,018	5,048	1	0,015	0,957	0,9-1,0
	Tejido cicatricial sano	-1,272	0,484	6,905	1	0,009	0,280	0,1-0,7
	Constante	2,348	0,510	21,198	1	0,000	10,465	

Abreviaturas: HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; DM: Diabetes *mellitus*.

Por lo tanto, los pacientes con menos años de evolución de la DM tienen menos eventos de complicación durante el seguimiento. Además, la presencia de un tejido sano en la cicatriz de la UPD, supone un factor protector, ya que estos pacientes se ven expuestos al desarrollo de menos complicaciones.

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

Los datos obtenidos en el análisis de los 116 pacientes incluidos en el estudio muestran que los parámetros analíticos más comúnmente alterados en el diagnóstico de la osteomielitis de PD son la PCR y la VSG, seguidos de la creatinina. Con porcentajes menores de valores anormalmente elevados, encontraríamos la serie blanca y otro tipo de biomarcadores.

Por otro lado, en este estudio hemos evaluado la relación entre las diferentes características o presentaciones clínicas de la osteomielitis de PD y su posible relación con los biomarcadores sanguíneos, obteniendo diferentes asociaciones. En su gran mayoría, la osteomielitis afectó a huesos localizados en el antepié y se asoció con el aumento de los valores de HbA1c, pero no encontramos asociación entre los diferentes huesos afectados por la infección. Dentro de nuestros resultados, podemos observar que los pacientes con exposición tendinosa presentaron leucocitosis y neutrofilia, los pacientes con exposición ósea eosinofilia y finalmente, los pacientes con presencia de tejido necrótico en el lecho de la úlcera valores de glucemia elevados. Respecto a la presencia de signos clínicos de infección no obtuvimos asociaciones, aunque si hubo relación entre la gravedad de la infección y valores elevados de fosfatasa alcalina.

En relación a los signos radiológicos de osteomielitis hemos realizado una jerarquización de acuerdo a la frecuencia en su aparición. Los signos radiológicos más frecuentes en el diagnóstico de la osteomielitis fueron la pérdida focalizada del patrón trabecular o radiolucidez ósea, la pérdida de la cortical con erosión, la reacción o elevación del periostio, otro tipo de signo radiológico y el sequestro. No obtuvimos relación respecto a la presentación clínica de la osteomielitis y los signos radiológicos, ni en cuanto a la localización o el hueso afectado por la infección, pero si obtuvimos relación con la viabilidad del lecho de la úlcera, ya que presentar sequestro óseo en la radiología estaba asociado con la presencia de lecho viable en la úlcera. Por otro lado, respecto al análisis de los signos clínicos

de infección y la gravedad de la misma no obtuvimos asociación con los signos radiológicos.

Referente a los tiempos de cicatrización, nuestros resultados muestran que no están asociados con la presencia de signos clínicos de infección, ni con el aumento de los parámetros analíticos, excepto en el caso de los eosinófilos, que con valores más elevados parece aumentar el tiempo de cicatrización. Igualmente, no se ha encontrado relación entre el tiempo de cicatrización y la aparición de los diferentes signos radiológicos de osteomielitis de PD, ni dependiendo del tratamiento administrado para el manejo de la osteomielitis.

Los posibles factores, analíticos o radiológicos, que están relacionados con la aparición de eventos de complicación se encuentran resumidos en la Figura 66. Por un lado, tendríamos factores predictivos, aquellos que nos alertarían de la aparición de una complicación, y factores diagnósticos, donde se engloban aquellos factores de utilidad para la confirmación diagnóstica de la complicación.

Factor predictor	Factor diagnóstico
Elevación de los valores de linfocitos	Elevación de los valores de VSG
Elevación de los valores de VSG	Elevación de los valores de PCR
Elevación de los valores de albúmina	Elevación de los valores de glucemia
No curación radiológica	No curación radiológica

Abreviaturas: VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva.

Figura 66. Resumen de los factores relacionados con la aparición de eventos de complicación.

En referencia a la probabilidad de padecer un evento de complicación durante el seguimiento, observamos una clara tendencia hacia el aumento en el número de aparición de complicaciones conforme evoluciona el tiempo. También hemos realizado una comparación entre el tiempo libre de evento de complicación en los pacientes manejados con tratamiento quirúrgico frente al tratamiento médico de la osteomielitis. Los datos

obtenidos son muy similares en cuanto a la supervivencia entre ambos tratamientos.

Con respecto a los factores de riesgo, hemos obtenido que la presencia de un tejido cicatricial sano reduce el riesgo de padecer complicaciones en el seguimiento y además que a menor tiempo de evolución de la DM, menor probabilidad de padecer complicaciones. Consideramos también interesante mencionar que al igual que lo ocurrido con el tiempo libre de evento de complicación, el tipo de manejo de la osteomielitis de PD no supone un factor de riesgo para la aparición de un evento de complicación.

Los datos obtenidos en cuanto a los parámetros analíticos elevados con mayor frecuencia en el diagnóstico de la osteomielitis, son datos esperables y apoyan las teorías de publicaciones previas acerca de la utilización de la PCR y VSG para el complemento diagnóstico de la osteomielitis (111, 113, 196). Por otro lado, los valores elevados de creatinina, estarían directamente relacionados con los datos de pacientes que ya tienen una nefropatía diabética instaurada y diagnosticada. Además, en el momento de la toma de muestra sanguínea los pacientes se encontraban bajo tratamiento antibiótico, por lo que debemos tener en cuenta la nefrotoxicidad de los mismos que influye en la función renal (197) y por lo tanto, altera los valores de creatinina. Respecto a la serie blanca, los datos de elevación son bajos, en posible relación con el carácter crónico de la osteomielitis de nuestra muestra, ya que más del 70,0% de los casos presentaban osteomielitis en estadio crónico. La osteomielitis crónica, generalmente se caracteriza por la falta de signos clínicos inflamatorios (99), cabría pensar por lo tanto, que dichos marcadores no estarían elevados dado que son parámetros inflamatorios de respuesta aguda. Otros parámetros como la fosfatasa alcalina y la albúmina, tampoco los podríamos considerar, como biomarcadores útiles para el diagnóstico de la osteomielitis, datos respaldados con publicaciones previas en las que no obtuvieron diferencias en los valores de fosfatasa alcalina entre los pacientes con y sin osteomielitis de PD (123), y datos de normalidad de

albúmina en pacientes con osteomielitis de PD, en el momento del diagnóstico (114).

Dentro de los análisis que hemos realizado respecto a la presentación clínica de la osteomielitis, es lógico que el mayor porcentaje de huesos afectados por la infección estén localizados en antepié, ya que las úlceras plantares generalmente se localizan en antepié y afectan a la zona de cabezas metatarsales y superficie plantar del hallux (65, 198), por lo que la osteomielitis de PD, al estar comúnmente precedida de una UPD a través de la cual se inocula la infección (89), hace que esta localización sea la más frecuentemente afectada por la infección ósea.

Que la leucocitosis o la neutrofilia esté relacionada con la exposición tendinosa también es un resultado esperable, ya que los parámetros analíticos de la serie blanca se consideran biomarcadores de fase aguda, y en este caso la osteomielitis tiene una combinación con afectación de partes blandas, el tendón. Un dato que nos ha sorprendido es la eosinofilia frente a la exposición ósea, ya que cabría esperar que la exposición ósea estuviese relacionada con un biomarcador de fase crónica como por ejemplo la VSG.

Un aspecto que dificulta que los parámetros analíticos sanguíneos se muestren aumentados con respecto a los signos clínicos de infección y la gravedad de la infección, es la alta media de edad de nuestros pacientes y que tengan un diagnóstico de DM, lo que reduce la respuesta inflamatoria local y las muestras de toxicidad sistémica (89). Un estudio retrospectivo (94), realizado en 2013, en el que revisaron 119 historias, tuvo como objetivo evaluar la infección moderada y severa en función de la presencia o ausencia de respuesta inflamatoria sistémica. Dentro de sus análisis incluyeron la asociación de los parámetros analíticos y la severidad de la infección, encontrando asociación significativa en cuanto a los valores de leucocitos, neutrófilos, VSG, PCR y albúmina. En este estudio no incluyeron la asociación con la fosfatasa alcalina. La principal diferencia de estos resultados frente a los obtenidos en nuestro estudio es que se trata de pacientes hospitalizados, criterio de exclusión en nuestro trabajo de

investigación y además de los pacientes con osteomielitis incluyen pacientes con otro tipo de infección. Otro artículo del mismo autor (95) que registró los datos de pacientes hospitalizados en un intervalo de 5 años, tuvo como objetivo definir la infección de PD basándose en la información clínica y los parámetros objetivos. En el estudio, analizaron las tasas de amputación y salvamento de la extremidad de los pacientes hospitalizados y realizaron un registro de los parámetros analíticos. Al igual que en el estudio anterior (94) no tuvieron en cuenta la fosfatasa alcalina, por lo que no nos permite realizar la comparación con nuestros resultados. Los datos que obtienen en este artículo muestran diferencias significativas entre pacientes con infección moderada y severa en los valores de leucocitos, neutrófilos, VSG, glucemia y albúmina. Pese a que este estudio, trata de una revisión de historias con pacientes ambulatorios y de manejo hospitalario, de nuevo incluye pacientes con diferentes tipos de infección y no solo con osteomielitis.

A pesar de que los signos radiológicos compatibles con osteomielitis de PD, han sido descritos con anterioridad (96), hemos realizado una propuesta de jerarquización, que coincide con los datos aportados por un artículo previo publicado por nuestro grupo de investigación (108). Este artículo (108) cuyo objetivo fue analizar la fiabilidad y precisión de 4 parámetros de la radiografía simple en el diagnóstico de la osteomielitis de PD, utilizó los mismos parámetros propuestos en nuestra jerarquización, a excepción de la agrupación de otro tipo de signo radiológico. Es importante tener en cuenta que este artículo es fruto de un trabajo de investigación realizado en nuestra Unidad de Pie Diabético, por lo que se trata de una muestra de pacientes con osteomielitis de PD similar a la reclutada en el presente trabajo. Sería lógico por lo tanto encontrar dichas similitudes en los signos radiológicos presentes. Es interesante mencionar también, que la nueva guía de diagnóstico y tratamiento de la infección en personas con DM (96), propuesta por el IWGDF, indica que los signos radiológicos como el involucro o la cloaca, aparecen con menor frecuencia en la osteomielitis de PD, siendo por lo general más frecuente su aparición en pacientes jóvenes

con osteomielitis que afecta a huesos más grandes. En la jerarquización que proponemos hemos considerado ambos signos radiológicos como poco frecuentes ya que el perfil de pacientes con PD y osteomielitis tratados en nuestra Unidad se corresponde con personas de cierta edad y afectaciones en huesos de poco tamaño. Estos datos complementan la justificación de nuestra propuesta de jerarquización de signos radiológicos compatibles con osteomielitis de PD.

Aunque cabría esperar que dependiendo del hueso afectado se visualizara un tipo específico de signo radiológico, no hemos encontrado asociación. Consideramos que se debe a la cronicidad de la infección ósea, ya que en estadios más tempranos podríamos suponer que hubiese por ejemplo una reacción del periostio previa a la pérdida de la cortical. Un hecho que nos resulta inesperado es la asociación del tejido viable en el lecho de la úlcera y la presencia de secuestro en la radiología, ya que cabría esperar que existiese un tejido no viable en presencia de osteomielitis. En cuanto a los signos clínicos de infección o la gravedad de la misma y los signos radiológicos, es lógico que no exista asociación, ya que cabe esperar que si los signos clínicos de infección se producen en partes blandas, no sean visibles en la radiografía, a excepción de la presencia de gas en partes blandas que se pueden visualizar en las pruebas de imagen (81). Además, debemos tener en cuenta que la clasificación de PEDIS, propuesta por la guía IDSA (81), no valora la radiografía simple para clasificar la severidad de la infección, por lo que la radiografía no debería verse afectada en función de la severidad de la infección.

Los datos obtenidos en cuanto al tiempo de cicatrización son controvertidos, ya que podríamos pensar que los pacientes con respuesta inflamatoria local o sistémica podrían tener peor pronóstico, más complicaciones y en consecuencia mayor tiempo de cicatrización. Incluso, podríamos pensar que los signos radiológicos más severos o de estadios más avanzados podrían estar relacionados con mayores tiempos de cicatrización. A pesar de todo ello, los resultados parecen mostrar que cuando un paciente recibe el tratamiento indicado para el manejo de la

osteomielitis de PD, la respuesta en cuanto al tiempo de cicatrización es homogénea, poniendo de manifiesto que es más importante planificar la aplicación de un tratamiento adecuado para cada caso, que la gravedad de la infección en el momento del diagnóstico de la osteomielitis.

Un estudio previo (114), cuyo objetivo fue analizar la VSG y PCR para la monitorización del tratamiento de la osteomielitis de PD, puso de manifiesto que la cicatrización es multifactorial, justificando así que no encontraran asociación entre las características del tratamiento aplicado al inicio y en el seguimiento después de la cicatrización. Por otro lado, el primer ensayo clínico, realizado por nuestro grupo de investigación, que comparó el tratamiento quirúrgico frente al tratamiento médico en el manejo de la osteomielitis de PD (115), al igual que en nuestro estudio, tampoco obtuvo diferencias significativas en cuanto a la mediana de cicatrización entre ambos grupos ($p=0,72$), 6 semanas ($Q1=3$ semanas; $Q3=9$ semanas) en el grupo de tratamiento quirúrgico y 7 semanas ($Q1=5$ semanas; $Q3=8$ semanas) en el grupo de tratamiento médico.

Los diferentes parámetros analíticos, han sido investigados principalmente con fin diagnóstico y de seguimiento de la osteomielitis de PD para evaluar el éxito del tratamiento aplicado. Nosotros hemos propuesto un estudio que evalúa dichos parámetros como posibles factores predictores o de diagnóstico ante un evento de complicación en un seguimiento a largo plazo tras la cicatrización de la UPD que estuvo complicada con osteomielitis. Un meta-análisis (111) que recogió los diferentes datos acerca de los biomarcadores para el diagnóstico de la osteomielitis, deja abierta dos cuestiones. Por un lado, cómo usar los biomarcadores inflamatorios para el control de la resolución de la infección ósea, pregunta que a día de hoy, continua sin resolverse y por otro lado, también plantea que no existen suficientes datos para respaldar el uso de otros biomarcadores inflamatorios, siendo la VSG el parámetro que más evidencia aporta en el diagnóstico de la osteomielitis de PD, pero no aportando datos sobre la utilidad de los biomarcadores para el seguimiento una vez se haya resuelto la infección ósea. Es importante comprender, que a pesar de que guías

internacionales como la guía IDSA (81), sugieran que una disminución o normalización de los parámetros analíticos en pacientes con osteomielitis de PD puedan ser de ayuda para interrumpir el tratamiento antibiótico, no existe una estandarización de criterios específicos para suspender dicho tratamiento. Un estudio prospectivo (121), en el que analizaron la efectividad de los marcadores inflamatorios en el diagnóstico y la monitorización del tratamiento de la osteomielitis de PD, evaluó los parámetros analíticos dentro del mismo grupo de pacientes a las 3 y 6 semanas tras el inicio del tratamiento. Sus datos muestran diferencias significativas en cuando a la normalización de la PCR ($p= 0,0002$) y la VSG ($p= 0,0001$) durante el seguimiento, pero finalmente concluyen que no hay evidencia adecuada que respalde ningún biomarcador inflamatorio para monitorizar el tratamiento de la osteomielitis de PD. Consideran los datos obtenidos como prometedores pero que precisan de estudios a largo plazo para definir mejor el papel de los biomarcadores en la osteomielitis de PD. Otro estudio de la misma autora (114) y de carácter retrospectivo, analizó específicamente la efectividad de la PCR y la VSG como biomarcadores para la monitorización del resultado del tratamiento de la osteomielitis de PD, definiendo la variable resultado como la remisión de la osteomielitis mediante la cicatrización de la úlcera dentro de los 12 meses de seguimiento sin reinfección. Los resultados del citado estudio muestran que si existía un estancamiento de la PCR y la VSG se asociaba a malos resultados clínicos, y que ambos biomarcadores sugieren un papel predictivo en la monitorización del tratamiento de la osteomielitis en un seguimiento a 12 meses desde que se inicia el tratamiento quirúrgico o médico para el manejo de la infección ósea. Debemos tener en cuenta que una de las principales limitaciones del estudio referido es que al ser retrospectivo la temporalidad en la que se analiza tanto la PCR como la VSG no estaba predefinida y por lo tanto varía en cada uno de los pacientes.

Nuestro estudio tuvo como objetivo analizar los biomarcadores como factores predictores o diagnósticos ante un posible evento de complicación en las diferentes visitas de seguimiento. Los resultados obtenidos acerca de

la VSG en este estudio muestran su utilidad con fines predictivos y diagnósticos ante un evento de complicación, por lo que su evaluación debería estar estandarizada en el periodo de remisión de la osteomielitis y no sólo en el diagnóstico de la osteomielitis y la monitorización del tratamiento (111, 113, 114, 121, 196).

Un biomarcador que también se ha utilizado extensamente para apoyar el diagnóstico de la osteomielitis de PD es la PCR (111, 113, 196). En nuestro estudio, también ha demostrado ser de utilidad para el diagnóstico del evento de complicación. En este caso y como ya hemos comentado a lo largo de la discusión, la PCR es un biomarcador de fase aguda, por lo que es lógico que su capacidad para detectar el evento de complicación sea en el momento en el que ocurre la complicación.

Un aspecto fundamental del análisis realizado con los biomarcadores en relación a la aparición de evento de complicación, es que todos los puntos de corte que han demostrado tener mayor poder discriminativo en la aparición de evento de complicación son valores que a nivel general se encontrarían dentro de la normalidad, pero que en este estudio y en nuestra muestra han demostrado tener capacidad predictiva o diagnóstica. Posiblemente este aspecto como ya hemos discutido anteriormente, se deba a que los pacientes no presentan una sintomatología inflamatoria florida (89) y esto a su vez reduce la respuesta inflamatoria a nivel de los biomarcadores sanguíneos.

La radiología simple es comúnmente utilizada en el diagnóstico de la osteomielitis de PD, y está ampliamente recomendada por las diferentes guías internacionales (33, 81, 96). Incluso, en la guía IDSA (81) la recomendación si la radiografía muestra cambios sugestivos de osteomielitis de PD es iniciar tratamiento para esta presunta osteomielitis. Sin embargo, si no existen cambios radiológicos sugestivos de osteomielitis pero si existe una sospecha de posible infección ósea la recomendación se establece en realizar un seguimiento al paciente mediante radiografías de control a las 3 semanas (98). Por otro lado, diferentes estudios han demostrado la utilidad

de la radiología simple para el diagnóstico de la osteomielitis de PD en combinación con el test del PTB (109, 110), pero la literatura carece de estudios que valoren la utilidad de la radiología simple en la monitorización o seguimiento de los pacientes en estado de remisión de la osteomielitis de PD. Con los datos obtenidos en nuestro estudio consideramos interesante poner de manifiesto la utilidad del seguimiento radiológico en los pacientes que tuvieron osteomielitis de PD, como método preventivo y como método diagnóstico, ya que la no curación radiológica ha mostrado capacidad de alertar ante la aparición de una complicación y además ha mostrado la capacidad de confirmar el diagnóstico de una complicación en las diferentes visitas de seguimiento.

Es ampliamente conocido, que el manejo de la osteomielitis de PD requiere una atención precisa y precoz, mediante un diagnóstico adecuado y temprano, seleccionando una antibioterapia adecuada y determinando con rapidez los pacientes que precisan tratamiento quirúrgico, además de proporcionar a la úlcera el tratamiento local necesario en cada caso (81, 143). En nuestro estudio, hemos querido aportar evidencia respecto a que ocurre una vez que se ha manejado la osteomielitis y se ha obtenido la cicatrización de la UPD. La clara tendencia que se observa en cuanto al aumento de aparición de eventos de complicación según evoluciona el tiempo, es esperable, ya que los pacientes con PD, una vez han sufrido una úlcera y/o amputación, son clasificados como Pie de Riesgo 3, según la clasificación del IWGDF (199), siendo pacientes de alto riesgo. Presuponemos que a mayor tiempo desde la cicatrización de la úlcera más probabilidades hay del padecimiento de eventos de complicación, ya que pasan más tiempo expuestos al riesgo de desarrollo de complicaciones.

En los últimos años y actualmente, se continua debatiendo entre las dos tendencias de tratamiento para el manejo de la osteomielitis de PD, quirúrgico o médico, aportando datos de tasas de cicatrización, tiempos de cicatrización y complicaciones a corto plazo (76, 86, 115, 139, 140, 142, 143). Nosotros hemos realizado una comparación entre el tiempo libre de evento de los pacientes manejados con tratamiento quirúrgico frente al

tratamiento médico, en un seguimiento de 12 meses desde la cicatrización de la úlcera que estuvo complicada con osteomielitis de PD. Los datos de similitud obtenidos en cuanto al tiempo libre de evento entre ambos tratamientos respaldan y amplían los resultados obtenidos en el primer ensayo clínico publicado que comparó ambos tratamientos para el manejo de osteomielitis de PD (115). A su conclusión, no sólo añadimos que ambos tratamientos tienen resultados similares en cuanto a tasas de cicatrización, tiempos de cicatrización y complicaciones a corto plazo, si no que esta similitud en los resultados también se mantiene a lo largo del tiempo, confirmando así, que si se selecciona de forma adecuada el tratamiento a aplicar en los pacientes con osteomielitis de PD, los resultados de ambas tendencias de tratamiento son satisfactorios.

Finalmente, debido a que consideramos que la aparición de eventos de complicación no es unicausal si no que se trata de un aspecto multifactorial, realizamos un análisis multivariante, con el fin de analizar si existe algún factor de riesgo previo que nos indique que un grupo de pacientes es más propenso a padecer eventos de complicación. Es importante mencionar que los factores de riesgo significativos en el análisis multivariante son factores de riesgo no modificables, por lo que no hay cabida a interferir en ellos. Desde nuestro punto de vista es esperable que en presencia de tejido sano en la cicatriz y a menor tiempo de evolución de la DM, exista menor riesgo de padecer complicaciones. En el caso del tejido sano en la cicatriz de la UPD, es lógico pensar que si el paciente presenta un tejido no sano, es decir, patológico como puede ser la presencia de hiperqueratosis, esté directamente relacionado con el desarrollo de complicaciones y a la inversa si presenta tejido sano no se relacione con el desarrollo de complicaciones. En cuanto a los años de evolución de la DM, el resultado obtenido también nos resulta lógico ya que a mayor tiempo de evolución de la DM el paciente ha estado más expuesto a complicaciones propias de la DM como son las hiperglucemias mantenidas o periodos de mal control metabólico, que hacen que el riesgo de padecer complicaciones sea superior (23, 38).

El dato obtenido acerca de que el tratamiento aplicado no supone un factor de riesgo en el desarrollo de complicaciones, suma evidencia a que si el tratamiento se indica según las recomendaciones previamente publicadas (139), no existen diferencias entre el manejo quirúrgico o médico de la osteomielitis de PD.

A la vista de los resultados, el modelo no resulta de utilidad predictiva ya que las variables que incluye no son modificables, tampoco ha incluido variables que nos puedan alertar para realizar un seguimiento exhaustivo y evitar la aparición del evento, aun así nos ha aportado información adicional a este trabajo de investigación. No obstante, todo modelo de predicción debe aplicarse con otro grupo de sujetos para confirmarlo, en este caso y dado que el modelo no es de utilidad, no consideramos seguir realizando análisis adicionales. Además, dada la gran cantidad de información con la que se dispone en este estudio, reconocemos, para posibles acciones de trabajo, otras opciones de análisis no contempladas en esta Tesis Doctoral. Con las variables continuas recogidas en nuestro estudio de manera repetida en un mismo sujeto durante el seguimiento, se podrían aplicar análisis más complejos de modelos de regresión logística sobre la aparición de evento con medidas repetidas de los posibles predictores (200, 201). Podría estudiarse la trayectoria de la variable predictora en el tiempo y cómo esa secuencia de mediciones tiene un efecto en la aparición del evento de complicación, e incluso cómo esta secuencia de las mediciones del predictor pudieran servir para orientar el tratamiento.

7.1. Limitaciones y fortalezas

La principal limitación de nuestro estudio es que no hemos comparado nuestros resultados con un grupo de control, es decir, pacientes sin osteomielitis de PD, por lo que los resultados únicamente son extrapolables a pacientes que hayan padecido osteomielitis de PD. También nos parece interesante mencionar que las extracciones sanguíneas realizadas en el diagnóstico de la osteomielitis, se hicieron posteriores al inicio de la terapia antibiótica, a pesar de no estar descrito, consideramos interesante que al

igual que se recomienda la realización de un lavado previo de antibiótico en la toma de muestra para cultivo microbiológico, se realice también un lavado previo de antibiótico antes de la extracción sanguínea. Somos conscientes de que este lavado previo de antibiótico es relativamente seguro en pacientes con infección crónica pero no lo es tanto en pacientes con sintomatología aguda y sistémica.

La principal fortaleza, es que se trata del primer estudio que ha evaluado los parámetros analíticos y radiológicos presentes en los pacientes con osteomielitis de PD, como predictores en la aparición de eventos de complicación, en un seguimiento a largo plazo tras la cicatrización de la úlcera que estuvo complicada con osteomielitis, es decir, en el periodo de remisión de la infección ósea. Otra de las fortalezas del estudio, es la amplia muestra reclutada y el seguimiento a largo plazo de los pacientes incluidos, 12 meses, implicando un proceso meticuloso de reclutamiento, seguimiento y evaluación prospectiva.

Consideramos que este estudio aporta evidencia para incluir modelos de seguimiento a largo plazo en pacientes cicatrizados tras un proceso de osteomielitis de PD, independientemente del tratamiento administrado, mediante la realización de analíticas sanguíneas y radiografías seriadas. Los datos aportados por los diferentes biomarcadores y los signos radiológicos serían de utilidad para el diagnóstico precoz de las diferentes complicaciones que pudieran surgir durante el periodo de remisión de la osteomielitis de PD.

Finalmente, destacar que la presente Tesis Doctoral cuenta con un total de 5 publicaciones previas (98, 130, 143, 202, 203) a la redacción de la misma (véase Anexo 7). En dichas publicaciones tanto el Director como la Doctoranda son autores y el tema principal es la osteomielitis de PD.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. La elevación de linfocitos, VSG, albúmina y la presencia de alteraciones radiológicas se asociaron con el desarrollo de complicaciones durante el seguimiento de los pacientes tratados de osteomielitis de PD.
2. Los pacientes con osteomielitis de PD presentan alteraciones en el recuento de leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, la glucemia, la HbA1c y la VSG, en el momento de su diagnóstico y en relación con la presentación clínica de la misma.
3. Los signos radiológicos compatibles con osteomielitis de PD en sus diferentes formas de presentación clínica son: la pérdida focalizada del patrón trabecular o radiolucidez ósea, la reacción o elevación del periostio, el secuestro óseo y la pérdida de la cortical con erosión, principalmente.
4. Niveles elevados de eosinófilos se asocian con un mayor tiempo de cicatrización de las úlceras de PD complicadas con osteomielitis.
5. La curación de la osteomielitis de PD se asoció a los siguientes parámetros analíticos y radiológicos: la normalización de los valores de linfocitos, VSG, PCR, albúmina y glucemia, y la ausencia de signos radiológicos.
6. En el periodo de remisión de los pacientes con osteomielitis de PD, los parámetros analíticos asociados a la aparición de complicaciones durante el seguimiento son: la elevación de los valores de linfocitos, VSG, PCR, albúmina y glucemia.
 - Los valores más altos de linfocitos y albúmina se asociaron a la aparición de evento de complicación mostrándose alterados antes de la presentación del evento.
 - Los valores más altos de VSG se asociaron a la aparición de evento de complicación mostrándose alterados antes y durante la presentación del evento.

- Los valores más altos de PCR y glucemia se asociaron a la aparición de evento de complicación mostrándose alterados durante la presentación del evento.
7. La no curación radiológica en el periodo de remisión de la osteomielitis de PD, es un factor de riesgo de desarrollo de complicaciones.
 8. La aparición de complicaciones posteriores a la cicatrización en pacientes que han padecido osteomielitis de PD son independientes al tratamiento previamente recibido.

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Kerner W, Bruckel J, German Diabetes A. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2014;122(7):384-6.
2. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care*. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
3. Elamm C, Fang JC. The world post-STICH: is this a "Game Changer?" A non-invasive cardiologist's perspective-revascularization is the treatment of choice only in patients who fail medical therapy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55(5):466-9.
4. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Ruiz-Canela M, Gea A, Martinez-Gonzalez MA. Prevalence of obesity and diabetes in Spanish adults 1987-2012. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(6):250-6.
5. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69-82.
6. Dabelea D. The accelerating epidemic of childhood diabetes. *Lancet*. 2009;373(9680):1999-2000.
7. Novoa Medina Y. Change over time in the incidence of type 1 diabetes mellitus in Spanish children. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(2):65-7.
8. Vazquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. [10-year prospective study on the incidence and risk factors for type 2 diabetes mellitus]. *Med Clin (Barc)*. 2000;115(14):534-9.
9. American Diabetes A. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes care*. 2018;41(5):917-28.
10. Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, Casellas A, Castell C, Vinagre I, et al. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus:

a population-based study in Catalonia, Spain. *Eur J Health Econ.* 2016;17(8):1001-10.

11. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care.* 2018;41(Suppl 1):S13-S27.

12. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am.* 2017;101(3):587-606.

13. Maletkovic J, Drexler A. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(4):677-95.

14. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes care.* 2017;40(Suppl 1):S4-S5.

15. Palk LE. Assessing and managing the acute complications of diabetes mellitus. *Nurs Stand.* 2018.

16. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care.* 2017;40(3):412-8.

17. American Diabetes A. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care.* 2018;41(Suppl 1):S105-S18.

18. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care.* 2012;35(3):556-64.

19. Vupputuri S, Kimes TM, Calloway MO, Christian JB, Bruhn D, Martin AA, et al. The economic burden of progressive chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2014;28(1):10-6.

20. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KA, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15018.
21. Dwyer JP, Parving HH, Hunsicker LG, Ravid M, Remuzzi G, Lewis JB. Renal Dysfunction in the Presence of Normoalbuminuria in Type 2 Diabetes: Results from the DEMAND Study. *Cardiorenal Med*. 2012;2(1): 1-10.
22. American Diabetes A. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. 2018;41(Suppl 1):S86-S104.
23. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7839101.
24. Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
25. Vas PRJ, Edmonds M, Kavarthapu V, Rashid H, Ahluwalia R, Pankhurst C, et al. The Diabetic Foot Attack: "Tis Too Late to Retreat!". *Int J Low Extrem Wounds*. 2018;17(1):7-13.
26. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6).
27. Tylleskar K, Tuvemo T, Gustafsson J. Diabetes control deteriorates in girls at cessation of growth: relationship with body mass index. *Diabet Med*. 2001;18(10):811-5.
28. Blanes JI, Representatives of Spanish Society of S, Representatives of Spanish Society of A, Vascular S, Representatives of Spanish Society of Emergency M, Spanish Internal Medicine S, et al. Consensus document on treatment of infections in diabetic foot. *Rev Esp Quimioter*. 2011;24(4): 233-62.

29. Jones NJ, Harding K. 2015 International Working Group on the Diabetic Foot Guidance on the prevention and management of foot problems in diabetes. *Int Wound J*. 2015;12(4):373-4.
30. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis (dagger). *Ann Med*. 2017;49(2):106-16.
31. Petrakis I, Kyriopoulos IJ, Ginis A, Athanasakis K. Losing a foot versus losing a dollar; a systematic review of cost studies in diabetic foot complications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017;17(2):165-80.
32. Mairghani M, Jassim G, Elmusharaf K, Patton D, Eltahir O, Moore Z, et al. Methodological approaches for assessing the cost of diabetic foot ulcers: a systematic literature review. *J Wound Care*. 2019;28(5):261-6.
33. Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:45-74.
34. Rogers LC, Andros G, Caporusso J, Harkless LB, Mills JL, Sr., Armstrong DG. Toe and flow: essential components and structure of the amputation prevention team. *J Vasc Surg*. 2010;52(3 Suppl):23S-7S.
35. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR, et al. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg*. 2006;45(5 Suppl):S1-66.
36. Smith AG, Singleton JR. Diabetic neuropathy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2012;18(1):60-84.
37. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig*. 2017;8(5):646-55.
38. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2017;40(1):136-54.

39. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(8):473.
40. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes/metabolism research and reviews.* 2011;27(7):620-8.
41. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:3-22.
42. Happich M, John J, Stamenitis S, Clouth J, Polnau D. The quality of life and economic burden of neuropathy in diabetic patients in Germany in 2002--results from the Diabetic Microvascular Complications (DIMICO) study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81(2):223-30.
43. Gordoys A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes care.* 2003;26(6):1790-5.
44. Boulton AJM, Armstrong DG, Kirsner RS, Attinger CE, Lavery LA, Lipsky BA, et al. *Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications.* Arlington (VA)2018.
45. Gupta A, Gupta Y. Diabetic neuropathy: Part 1. *J Pak Med Assoc.* 2014;64(6):714-8.
46. Feng Y, Schlosser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg.* 2009;50(3):675-82, 82 e1.
47. Perkins BA, Orszag A, Ngo M, Ng E, New P, Bril V. Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament examination: a 4-year prospective study. *Diabetes care.* 2010;33(7):1549-54.
48. American Diabetes A. Standards of Medical Care in Diabetes-2019 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 2019;37(1):11-34.

49. Papanas N, Ziegler D. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. *J Diabetes Complications*. 2011;25(1):44-51.
50. Dros J, Wewerinke A, Bindels PJ, van Weert HC. Accuracy of monofilament testing to diagnose peripheral neuropathy: a systematic review. *Ann Fam Med*. 2009;7(6):555-8.
51. Kastenbauer T, Sauseng S, Brath H, Abrahamian H, Irsigler K. The value of the Rydel-Seiffer tuning fork as a predictor of diabetic polyneuropathy compared with a neurothesiometer. *Diabet Med*. 2004;21(6):563-7.
52. Olaleye D, Perkins BA, Bril V. Evaluation of three screening tests and a risk assessment model for diagnosing peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;54(2):115-28.
53. Azzopardi K, Gatt A, Chockalingam N, Formosa C. Hidden dangers revealed by misdiagnosed diabetic neuropathy: A comparison of simple clinical tests for the screening of vibration perception threshold at primary care level. *Prim Care Diabetes*. 2018;12(2):111-5.
54. Viswanathan V, Snehalatha C, Seena R, Ramachandran A. Early recognition of diabetic neuropathy: evaluation of a simple outpatient procedure using thermal perception. *Postgrad Med J*. 2002;78(923):541-2.
55. Shehab DK, Al-Jarallah KF, Abraham M, Mojiminiyi OA, Al-Mohamedy H, Abdella NA. Back to basics: ankle reflex in the evaluation of peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *QJM*. 2012;105(4):315-20.
56. Sanz-Corbalan I, Lazaro-Martinez JL, Garcia-Morales E, Molines-Barroso R, Alvaro-Afonso F, Garcia-Alvarez Y. Advantages of early diagnosis of diabetic neuropathy in the prevention of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;146:148-54.
57. Sanz-Corbalan I, Lazaro-Martinez JL, Garcia-Morales E, Aragon-Sanchez J, Carabantes-Alarcon D, Garcia-Alvarez Y. Relationship of limited joint mobility and foot deformities with neurological examination in patients with diabetes. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official*

journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2013;121(4):239-43.

58. American Diabetes A. 9. Microvascular Complications and Foot Care. Diabetes care. 2016;39 Suppl 1:S72-80.

59. Vas PRJ, Edmonds ME. Early recognition of diabetic peripheral neuropathy and the need for one-stop microvascular assessment. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(9):723-5.

60. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss L, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;61(14):1555-70.

61. Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, Hinchliffe RJ, Price PE, Schaper NC, et al. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(9):781-8.

62. Forsythe RO, Brownrigg J, Hinchliffe RJ. Peripheral arterial disease and revascularization of the diabetic foot. Diabetes Obes Metab. 2015;17(5):435-44.

63. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32 Suppl 1:37-44.

64. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg. 2007;45 Suppl S:S5-67.

65. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. Diabetologia. 2007;50(1):18-25.

66. Morbach S, Furchert H, Grobblinghoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke GT, et al. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade. *Diabetes care*. 2012;35(10):2021-7.
67. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)--summary of recommendations. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(9):1383-97; quiz 98.
68. Dua A, Lee CJ. Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2016;19(2):91-5.
69. Dua A, Desai SS, Patel B, Seabrook GR, Brown KR, Lewis B, et al. Preventable Complications Driving Rising Costs in Management of Patients with Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2016;33:144-8.
70. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg*. 2008;48(5):1197-203.
71. Brownrigg JR, Schaper NC, Hinchliffe RJ. Diagnosis and assessment of peripheral arterial disease in the diabetic foot. *Diabet Med*. 2015;32(6):738-47.
72. Ozdemir BA, Brownrigg JR, Jones KG, Thompson MM, Hinchliffe RJ. Systematic review of screening investigations for peripheral arterial disease in patients with diabetes mellitus. *Surg Technol Int*. 2013;23:51-8.

73. Williams DT, Harding KG, Price P. An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. *Diabetes care*. 2005;28(9):2206-10.
74. Skrepnek GH, Mills JL, Sr., Armstrong DG. A Diabetic Emergency One Million Feet Long: Disparities and Burdens of Illness among Diabetic Foot Ulcer Cases within Emergency Departments in the United States, 2006-2010. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134914.
75. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1288-93.
76. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 Suppl):212S-38S.
77. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-75.
78. Chastain CA, Klopfenstein N, Serezani CH, Aronoff DM. A Clinical Review of Diabetic Foot Infections. *Clin Podiatr Med Surg*. 2019;36(3):381-95.
79. Raspovic KM, Wukich DK. Self-reported quality of life and diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg*. 2014;53(6):716-9.
80. Hobizal KB, Wukich DK. Diabetic foot infections: current concept review. *Diabet Foot Ankle*. 2012;3.
81. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):e132-73.
82. Sotto A, Richard JL, Combescure C, Jourdan N, Schuldiner S, Bouziges N, et al. Beneficial effects of implementing guidelines on microbiology and costs of infected diabetic foot ulcers. *Diabetologia*. 2010;53(10):2249-55.

83. Jansen JP, Kumar R, Carmeli Y. Accounting for the development of antibacterial resistance in the cost effectiveness of ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of diabetic foot infections in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(12):1045-56.
84. Cawich SO, Islam S, Hariharan S, Harnarayan P, Budhooram S, Ramsewak S, et al. The economic impact of hospitalization for diabetic foot infections in a Caribbean nation. *Perm J*. 2014;18(1):e101-4.
85. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004;39(7):885-910.
86. Pitocco D, Spanu T, Di Leo M, Vitiello R, Rizzi A, Tartaglione L, et al. Diabetic foot infections: a comprehensive overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(2 Suppl):26-37.
87. Noor S, Khan RU, Ahmad J. Understanding Diabetic Foot Infection and its Management. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(2):149-56.
88. Cross L. The classification and management of skin and soft tissue infections. *Int Emerg Nurs*. 2013;21(2):84-8.
89. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet*. 2004;364(9431):369-79.
90. Lipsky BA. Bone of contention: diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):528-30.
91. Lipsky BA, International consensus group on d, treating the infected diabetic f. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2004;20 Suppl 1:S68-77.
92. Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. *J Wound Care*. 2018;27(7):434-41.
93. Aragon-Sanchez J. Seminar review: A review of the basis of surgical treatment of diabetic foot infections. *Int J Low Extrem Wounds*. 2011;10(1):33-65.

94. Wukich DK, Hobizal KB, Raspovic KM, Rosario BL. SIRS is valid in discriminating between severe and moderate diabetic foot infections. *Diabetes care*. 2013;36(11):3706-11.
95. Wukich DK, Hobizal KB, Brooks MM. Severity of diabetic foot infection and rate of limb salvage. *Foot Ankle Int*. 2013;34(3):351-8.
96. Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, et al. IWGDF Guideline on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019. [en publicación].
97. Papanas N, Maltezos E. Etiology, pathophysiology and classifications of the diabetic Charcot foot. *Diabet Foot Ankle*. 2013;4.
98. Lazaro-Martinez JL, Tardaguila-Garcia A, Garcia-Klepzig JL. Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(2):100-8.
99. Cecilia-Matilla A, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E, Garcia-Alvarez Y, Beneit-Montesinos JV. Histopathologic characteristics of bone infection complicating foot ulcers in diabetic patients. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2013;103(1):24-31.
100. Morales Lozano R, Gonzalez Fernandez ML, Martinez Hernandez D, Beneit Montesinos JV, Guisado Jimenez S, Gonzalez Jurado MA. Validating the probe-to-bone test and other tests for diagnosing chronic osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2140-5.
101. Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJ, Lipsky BA. Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? *Diabetes Care*. 2007;30(2):270-4.
102. Markanday A. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: narrative review and a suggested 2-step score-based diagnostic pathway for clinicians. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(2):ofu060.
103. Senneville E. Editorial Commentary: Probe-to-Bone Test for Detecting Diabetic Foot Osteomyelitis: Rapid, Safe, and Accurate-but for Which Patients? *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):949-50.

104. Pineda C, Espinosa R, Pena A. Radiographic imaging in osteomyelitis: the role of plain radiography, computed tomography, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and scintigraphy. *Semin Plast Surg.* 2009;23(2):80-9.
105. Game FL. Osteomyelitis in the diabetic foot: diagnosis and management. *Med Clin North Am.* 2013;97(5):947-56.
106. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):519-27.
107. Alvaro-Afonso FJ, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E, Cecilia-Matilla A, Beneit-Montesinos JV. Interobserver and intraobserver reproducibility of plain X-rays in the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds.* 2013;12(1):12-5.
108. Alvaro-Afonso FJ, Lazaro-Martinez JL, Garcia-Morales E, Garcia-Alvarez Y, Sanz-Corbalan I, Molines-Barroso RJ. Cortical disruption is the most reliable and accurate plain radiographic sign in the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *Diabet Med.* 2019;36(2):258-9.
109. Aragon-Sanchez J, Lipsky BA, Lazaro-Martinez JL. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? *Diabet Med.* 2011;28(2):191-4.
110. Alvaro-Afonso FJ, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E, Garcia-Alvarez Y, Molines-Barroso RJ. Inter-observer reproducibility of diagnosis of diabetic foot osteomyelitis based on a combination of probe-to-bone test and simple radiography. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(1):e3-5.
111. Victoria van Asten SA, Geradus Peters EJ, Xi Y, Lavery LA. The Role of Biomarkers to Diagnose Diabetic Foot Osteomyelitis. A Meta-analysis. *Curr Diabetes Rev.* 2016;12(4):396-402.

112. Mutluoglu M, Lipsky BA. Diabetic foot osteomyelitis. *CMAJ*. 2016;188(17-18):E535.
113. Ramanujam CL, Han D, Zgonis T. Medical Imaging and Laboratory Analysis of Diagnostic Accuracy in 107 Consecutive Hospitalized Patients With Diabetic Foot Osteomyelitis and Partial Foot Amputations. *Foot Ankle Spec*. 2018;11(5):433-43.
114. van Asten SA, Jupiter DC, Mithani M, La Fontaine J, Davis KE, Lavery LA. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein to monitor treatment outcomes in diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J*. 2017;14(1):142-8.
115. Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care*. 2014;37(3):789-95.
116. Aragon-Sanchez J, Lipsky BA, Lazaro-Martinez JL. Gram-negative diabetic foot osteomyelitis: risk factors and clinical presentation. *Int J Low Extrem Wounds*. 2013;12(1):63-8.
117. Butalia S, Palda VA, Sargeant RJ, Detsky AS, Mourad O. Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? *JAMA*. 2008;299(7):806-13.
118. Malabu UH, Al-Rubeaan KA, Al-Derewish M. Diabetic foot osteomyelitis: usefulness of erythrocyte sedimentation rate in its diagnosis. *West Afr J Med*. 2007;26(2):113-6.
119. Ertugrul BM, Savk O, Ozturk B, Cobanoglu M, Oncu S, Sakarya S. The diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: examination findings and laboratory values. *Med Sci Monit*. 2009;15(6):CR307-12.
120. Reiner MM, Khoury WE, Canales MB, Chmielewski RA, Patel K, Razzante MC, et al. Procalcitonin as a Biomarker for Predicting Amputation Level in Lower Extremity Infections. *J Foot Ankle Surg*. 2017;56(3):484-91.

121. Van Asten SA, Nichols A, La Fontaine J, Bhavan K, Peters EJ, Lavery LA. The value of inflammatory markers to diagnose and monitor diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J*. 2017;14(1):40-5.
122. Massara M, De Caridi G, Serra R, Barilla D, Cutrupi A, Volpe A, et al. The role of procalcitonin as a marker of diabetic foot ulcer infection. *Int Wound J*. 2017;14(1):31-4.
123. Nyazee HA, Finney KM, Sarikonda M, Towler DA, Johnson JE, Babcock HM. Diabetic foot osteomyelitis: bone markers and treatment outcomes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(3):411-7.
124. Aragon-Sanchez J, Cabrera-Galvan JJ. The role of cytokines in diabetic foot osteomyelitis. *Diabet Med*. 2013;30(5):628-9.
125. Kapoor A, Page S, Lavalley M, Gale DR, Felson DT. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(2):125-32.
126. Aslangul E, M'Bemba J, Caillat-Vigneron N, Coignard S, Larger E, Boitard C, et al. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis in patients without signs of soft tissue infection by coupling hybrid 67Ga SPECT/CT with bedside percutaneous bone puncture. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2203-10.
127. Papanas N, Zissimopoulos A, Maltezos E. (18)F-FDG PET and PET/CT for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *Hippokratia*. 2013;17(1):4-6.
128. Vouillarmet J, Morelec I, Thivolet C. Assessing diabetic foot osteomyelitis remission with white blood cell SPECT/CT imaging. *Diabet Med*. 2014;31(9):1093-9.
129. Harmer JL, Pickard J, Stinchcombe SJ. The role of diagnostic imaging in the evaluation of suspected osteomyelitis in the foot: a critical review. *Foot (Edinb)*. 2011;21(3):149-53.
130. Tardaguila-Garcia A, Lazaro-Martinez JL, Sanz-Corbalan I, Garcia-Alvarez Y, Alvaro-Afonso FJ, Garcia-Morales E. Correlation between Empirical Antibiotic Therapy and Bone Culture Results in Patients with Osteomyelitis. *Adv Skin Wound Care*. 2019;32(1):41-4.

131. Senneville E, Lombart A, Beltrand E, Valette M, Legout L, Cazaubiel M, et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes care*. 2008;31(4):637-42.
132. Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V, Chandra Parija S. Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis. *Int J Surg*. 2011;9(3):214-6.
133. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, Legout L, Valette M, Cazaubiel M, et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis*. 2006;42(1):57-62.
134. Malone M, Bowling FL, Gannass A, Jude EB, Boulton AJ. Deep wound cultures correlate well with bone biopsy culture in diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(7):546-50.
135. Lesens O, Desbiez F, Vidal M, Robin F, Descamps S, Beytout J, et al. Culture of per-wound bone specimens: a simplified approach for the medical management of diabetic foot osteomyelitis. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(2):285-91.
136. Malone M, Gosbell IB, Dickson HG, Vickery K, Espedido BA, Jensen SO. Can molecular DNA-based techniques unravel the truth about diabetic foot infections? *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2017;33(1).
137. Mutluoglu M, Sivrioglu AK, Eroglu M, Uzun G, Turhan V, Ay H, et al. The implications of the presence of osteomyelitis on outcomes of infected diabetic foot wounds. *Scand J Infect Dis*. 2013;45(7):497-503.
138. Rao N, Ziran BH, Lipsky BA. Treating osteomyelitis: antibiotics and surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127 Suppl 1:177S-87S.
139. Lipsky BA. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question? *Diabetes care*. 2014;37(3):593-5.

140. Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 1:163-78.
141. Senneville E, Robineau O. Treatment options for diabetic foot osteomyelitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(8):759-65.
142. Mutluoglu M, Lipsky BA. Non-surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(8):668.
143. Lazaro Martinez JL, Garcia Alvarez Y, Tardaguila-Garcia A, Garcia Morales E. Optimal management of diabetic foot osteomyelitis: challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:947-59.
144. Game FL, Jeffcoate WJ. Primarily non-surgical management of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(6):962-7.
145. Embil JM, Rose G, Trepman E, Math MC, Duerksen F, Simonsen JN, et al. Oral antimicrobial therapy for diabetic foot osteomyelitis. *Foot Ankle Int*. 2006;27(10):771-9.
146. Valabhji J, Oliver N, Samarasinghe D, Mali T, Gibbs RG, Gedroyc WM. Conservative management of diabetic forefoot ulceration complicated by underlying osteomyelitis: the benefits of magnetic resonance imaging. *Diabet Med*. 2009;26(11):1127-34.
147. Jordano-Montanez Q, Muniz-Tatay M, Viade-Julia J, Jaen-Manzanera A, Royo-Serrando J, Cuchi-Burgos E, et al. [Diabetic foot osteomyelitis: is conservative treatment possible?]. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2014;32(9):555-9.
148. Pittet D, Wyssa B, Herter-Clavel C, Kursteiner K, Vaucher J, Lew PD. Outcome of diabetic foot infections treated conservatively: a retrospective cohort study with long-term follow-up. *Arch Intern Med*. 1999;159(8):851-6.
149. Acharya S, Soliman M, Egun A, Rajbhandari SM. Conservative management of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(3):e18-20.

150. Zeun P, Gooday C, Nunney I, Dhatariya K. Predictors of Outcomes in Diabetic Foot Osteomyelitis Treated Initially With Conservative (Nonsurgical) Medical Management: A Retrospective Study. *Int J Low Extrem Wounds*. 2016;15(1):19-25.
151. Tone A, Nguyen S, Devemy F, Topolinski H, Valette M, Cazaubiel M, et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study. *Diabetes Care* 2015;38:302-307. *Diabetes care*. 2015;38(4):735.
152. Senneville E, Nguyen S. Current pharmacotherapy options for osteomyelitis: convergences, divergences and lessons to be drawn. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(6):723-34.
153. Gariani K, Lebowitz D, von Dach E, Kressmann B, Lipsky BA, Uckay I. Remission in diabetic foot infections: Duration of antibiotic therapy and other possible associated factors. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(2):244-51.
154. Aragon-Sanchez J. Treatment of diabetic foot osteomyelitis: A surgical critique. *Int J Low Extrem Wounds*. 2010;9(1):37-59.
155. Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Alvaro-Afonso FJ, Molines-Barroso R. Conservative Surgery of Diabetic Forefoot Osteomyelitis: How Can I Operate on This Patient Without Amputation? *Int J Low Extrem Wounds*. 2015;14(2):108-31.
156. Shaikh N, Vaughan P, Varty K, Coll AP, Robinson AH. Outcome of limited forefoot amputation with primary closure in patients with diabetes. *Bone Joint J*. 2013;95-B(8):1083-7.
157. Widatalla AH, Mahadi SE, Shower MA, Mahmoud SM, Abdelmageed AE, Ahmed ME. Diabetic foot infections with osteomyelitis: efficacy of combined surgical and medical treatment. *Diabet Foot Ankle*. 2012;3.
158. Beieler AM, Jenkins TC, Price CS, Saveli CC, Bruntz M, Belknap RW. Successful limb-sparing treatment strategy for diabetic foot osteomyelitis. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2012;102(4):273-7.

159. Karchmer AW, Gibbons GW. Foot infections in diabetes: evaluation and management. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1994;14:1-22.
160. Aragon-Sanchez FJ, Cabrera-Galvan JJ, Quintana-Marrero Y, Hernandez-Herrero MJ, Lazaro-Martinez JL, Garcia-Morales E, et al. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia*. 2008;51(11):1962-70.
161. Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Quintana-Marrero Y, Sanz-Corbalan I, Hernandez-Herrero MJ, Cabrera-Galvan JJ. Super-oxidized solution (Dermacyn Wound Care) as adjuvant treatment in the postoperative management of complicated diabetic foot osteomyelitis: preliminary experience in a specialized department. *Int J Low Extrem Wounds*. 2013;12(2):130-7.
162. Ha Van G, Siney H, Danan JP, Sachon C, Grimaldi A. Treatment of osteomyelitis in the diabetic foot. Contribution of conservative surgery. *Diabetes care*. 1996;19(11):1257-60.
163. Lesens O, Desbiez F, Theis C, Ferry T, Bensalem M, Laurichesse H, et al. Staphylococcus aureus-Related Diabetic Osteomyelitis: Medical or Surgical Management? A French and Spanish Retrospective Cohort. *Int J Low Extrem Wounds*. 2015;14(3):284-90.
164. Ulcay A, Karakas A, Mutluoglu M, Uzun G, Turhan V, Ay H. Antibiotherapy with and without bone debridement in diabetic foot osteomyelitis: A retrospective cohort study. *Pak J Med Sci*. 2014;30(1):28-31.
165. Game F, Jeffcoate W. MRSA and osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabet Med*. 2004;21 Suppl 4:16-9.
166. Oliver TI, Mutluoglu M. Diabetic Foot Ulcer. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2019.

167. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, Goodman L, Botros M, Armstrong DG, et al. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(1):1 e-18; quiz 9-20.
168. Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer--A review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9(3):192-9.
169. Diabetic Foot Problems: Prevention and Management. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. London 2015.
170. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293(2):217-28.
171. Driver VR, Fabbi M, Lavery LA, Gibbons G. The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. *J Vasc Surg*. 2010;52(3 Suppl):17S-22S.
172. Rice JB, Desai U, Cummings AK, Birnbaum HG, Skornicki M, Parsons NB. Burden of diabetic foot ulcers for medicare and private insurers. *Diabetes care*. 2014;37(3):651-8.
173. Stockl K, Vanderplas A, Tafesse E, Chang E. Costs of lower-extremity ulcers among patients with diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(9):2129-34.
174. Schirr-Bonnans S, Costa N, Derumeaux-Burel H, Bos J, Lepage B, Garnault V, et al. Cost of diabetic eye, renal and foot complications: a methodological review. *Eur J Health Econ*. 2017;18(3):293-312.
175. Wagner FW, Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. 1981;2(2):64-122.
176. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg*. 1996;35(6):528-31.
177. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Morbach S, et al. IWGDF Guideline on the classification of diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019. [en publicación].

178. Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, Basit A, Ali SM, Chohan F, et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes care*. 2008;31(5):964-7.
179. Barshes NR, Sigireddi M, Wrobel JS, Mahankali A, Robbins JM, Kougiass P, et al. The system of care for the diabetic foot: objectives, outcomes, and opportunities. *Diabet Foot Ankle*. 2013;4.
180. Lepantalo M, Apelqvist J, Setacci C, Ricco JB, de Donato G, Becker F, et al. Chapter V: Diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;42 Suppl 2:S60-74.
181. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJ. Diabetic foot syndrome: evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. *Diabetes care*. 2003;26(5):1435-8.
182. Margolis DJ, Malay DS, Hoffstad OJ, Leonard CE, MaCurdy T, Lopez de Nava K, et al. Prevalence of diabetes, diabetic foot ulcer, and lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2006 to 2008: Data Points #1. *Data Points Publication Series*. Rockville (MD)2011.
183. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366(9498):1719-24.
184. Carinci F, Uccioli L, Massi Benedetti M, Klazinga NS. An in-depth assessment of diabetes-related lower extremity amputation rates 2000-2013 delivered by twenty-one countries for the data collection 2015 of the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). *Acta Diabetol*. 2019.
185. Walsh JW, Hoffstad OJ, Sullivan MO, Margolis DJ. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet Med*. 2016;33(11):1493-8.
186. Jupiter DC, Thorud JC, Buckley CJ, Shibuya N. The impact of foot ulceration and amputation on mortality in diabetic patients. I: From ulceration to death, a systematic review. *Int Wound J*. 2016;13(5):892-903.

187. Lopez-de-Andres A, Jimenez-Garcia R, Esteban-Vasallo MD, Hernandez-Barrera V, Aragon-Sanchez J, Jimenez-Trujillo I, et al. Time Trends in the Incidence of Long-Term Mortality in T2DM Patients Who Have Undergone a Lower Extremity Amputation. Results of a Descriptive and Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2019;8(10).
188. Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. Guest Editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer? *Int Wound J*. 2007;4(4):286-7.
189. Lazzarini PA, Hurn SE, Fernando ME, Jen SD, Kuys SS, Kamp MC, et al. Prevalence of foot disease and risk factors in general inpatient populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5(11):e008544.
190. Aragon-Sanchez J, Lipsky BA. Modern management of diabetic foot osteomyelitis. The when, how and why of conservative approaches. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(1):35-50.
191. Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Hernandez-Herrero C, Campillo-Vilorio N, Quintana-Marrero Y, Garcia-Morales E, et al. Does osteomyelitis in the feet of patients with diabetes really recur after surgical treatment? Natural history of a surgical series. *Diabet Med*. 2012;29(6):813-8.
192. Aragon-Sanchez J. Evidences and controversies about recurrence of diabetic foot osteomyelitis: a personal view and an illustrated guide for understanding. *Int J Low Extrem Wounds*. 2012;11(2):88-106.
193. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
194. Tomczak M, Tomczak E. The need to report effect size estimates revisited. An overview of some recommended measures of effect size. *Trends Sport Sci*. 2014; 1 (21): 19-25.

195. Rosenthal R. Quality-weighting of studies in meta-analytic research. *Psychother Res.* 1991; 1 (1): 25-8.
196. Lavery LA, Ahn J, Ryan EC, Bhavan K, Oz OK, La Fontaine J, et al. What are the Optimal Cutoff Values for ESR and CRP to Diagnose Osteomyelitis in Patients with Diabetes-related Foot Infections? *Clin Orthop Relat Res.* 2019;477(7):1594-602.
197. Fanos V, Cataldi L. Renal transport of antibiotics and nephrotoxicity: a review. *J Chemother.* 2001;13(5):461-72.
198. Gershater MA, Londahl M, Nyberg P, Larsson J, Thorne J, Eneroth M, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia.* 2009;52(3):398-407.
199. Bus SA, van Netten JJ, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews.* 2016;32 Suppl 1:16-24.
200. Rizopoulos D. JM: An R Package for the Joint Modelling of Longitudinal and Time-to-Event Data. *J Stat Soft.* 2010;35(9):1-33.
201. Pantazis N, Touloumi G. Analyzing longitudinal data in the presence of informative drop-out: The `jmre1` command. *Stata J.* 2010;10(2):226-51.
202. Tardaguila-Garcia A, Sanz-Corbalan I, Molines-Barroso RJ, Alvaro-Afonso FJ, Garcia-Alvarez Y, Lazaro-Martinez JL. Complications associated with the approach to metatarsal head resection in diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J.* 2019;16(2):467-72.
203. Tardaguila-Garcia A, Garcia-Alvarez Y, Sanz-Corbalan I, Alvaro-Afonso FJ, Molines-Barroso RJ, Lazaro-Martinez JL. Role of inflammatory markers in the healing time of diabetic foot osteomyelitis treated by surgery or antibiotics. *J Wound Care.* 2020;29(1):5-10.

ANEXOS

10. ANEXOS

10.1. Anexo 1: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Título: Seguimiento a largo plazo de marcadores analíticos y radiológicos de los pacientes diabéticos con sospecha clínica de osteomielitis tras el cierre completo de su lesión.

Investigador principal: Prof. Dr. José Luis Lázaró Martínez.

Investigador colaborador: Dña. Aroa Tardáguila García.

Sede donde se realizará el estudio: Unidad de Pie Diabético, Clínica Universitaria de Podología, Universidad Complutense de Madrid.

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación. Antes de decidir, si desea participar o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Le rogamos que pregunte cualquier duda que tenga al respecto.

Un vez haya comprendido el estudio y, si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme la carta de consentimiento informado.

Justificación del estudio:

La Diabetes *mellitus* es una enfermedad crónica, caracterizada por un aumento de los niveles de glucosa sanguíneos, constituyendo un importante problema de salud pública, puesto que es una enfermedad cada vez más frecuente y que se asocia a multitud de complicaciones; las más conocidas son: retinopatía, nefropatía y cardiopatía, sin embargo, la Diabetes *mellitus* también puede generar una serie de alteraciones y degeneraciones a nivel del miembro inferior, especialmente en el pie. Estas

últimas pueden llegar a producir una disminución en la movilidad de las articulaciones de pie y tobillo, asociándose, en ocasiones, con la aparición de deformidades digitales o la predisposición a la aparición de una úlcera.

Durante varios años el Grupo de Investigación en Pie Diabético de la Universidad Complutense de Madrid, ha demostrado la inquietud científica presente, acerca de la osteomielitis y la necesidad de su conocimiento en profundidad, dando lugar a numerosos trabajos de interés científico. Siguiendo esta línea de investigación, el presente estudio pretende dar respuesta a las dudas generadas en este campo a raíz de recientes publicaciones de este equipo.

El presente estudio ayudará a la mejora en la atención y cuidados integrales del Pie Diabético, una vez se haya resuelto el proceso infeccioso y ulceroso. La literatura existente hasta la actualidad, consensua que la osteomielitis no está curada definitivamente hasta 12 meses después del cierre completo de la lesión. Pero, hay ausencia de estudios que desarrollen esta teoría y describan qué ocurre durante ese periodo de tiempo. A los 12 meses tras el cierre, la radiología del pie del paciente ha variado notoriamente, desconociéndose las posibles causas y la cronología exacta de dichos cambios radiológicos. El estudio combinado de radiología y analítica seriada podría ser esencial como método preventivo o como método de diagnóstico precoz en pacientes que han sufrido un proceso de osteomielitis.

Objetivos del estudio:

- Describir los parámetros analíticos relacionados con un proceso de osteomielitis de Pie Diabético, en relación a la presentación clínica.
- Describir y jerarquizar los signos radiológicos relacionados con un proceso de osteomielitis de Pie Diabético.
- Estudiar la relación existente entre los distintos signos radiológicos y la presentación clínica de la osteomielitis de Pie Diabético.
- Comparar el tiempo de cicatrización en distintos grupos de acuerdo a

la presencia o ausencia de signos clínicos de infección, al aumento o no de los parámetros analíticos, a la presencia de los distintos signos radiológicos y de acuerdo al tratamiento recibido para el manejo de la osteomielitis.

- Describir los criterios de curación de la osteomielitis en base a los parámetros analíticos y/o radiológicos.
- Identificar la capacidad predictiva de los distintos parámetros analíticos y radiológicos ante la aparición de un evento de complicación.

Beneficios del estudio:

Con este estudio, se pretende asociar posibles marcadores tanto analíticos como radiológicos, que alerten al personal sanitario ante una posible recidiva de la osteomielitis, nuevo caso de osteomielitis, infección de partes blandas, recurrencia de úlcera, reulceración, amputación menor, amputación mayor, fallecimiento y/u otros.

Procedimiento del estudio:

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán pruebas vasculares y neurológicas no invasivas. Se recogerán los datos correspondientes a los valores analíticos y radiológicos. Así mismo, se le realizará un seguimiento de su lesión y/o lesiones. Será necesario realizar un análisis pormenorizado del miembro inferior, el cual consiste en una inspección clínica y observación de las lesiones que presenta en sus pies. Se trata de una exploración totalmente indolora, realizándose con el paciente sentado. No se realizarán maniobras dolorosas o incómodas para el paciente, ni se hará uso de materiales o instrumentos que pudieran dañar la piel o provocar heridas en sus pies. Así mismo, se le realizará una valoración del estado neurológico, consistente en unas pruebas con instrumentos calibrados que se colocan en el pie, para que el paciente informe acerca de su sensibilidad, es decir, si lo siente o no lo siente, se trata de pruebas inocuas y que se recomiendan realizar a todos los pacientes diabéticos como parte del seguimiento de su enfermedad, con el

fin de detectar la pérdida en la sensibilidad que pudiera favorecer el padecimiento de heridas. De igual forma se le realizará una valoración vascular, consistente en palpación de pulsos del pie, como son el pedio y el tibial posterior, se realizará la toma de la tensión arterial sistólica del paciente en el brazo y en el pie con un Doppler, así como el flujo sanguíneo digital en el primer dedo del pie. Las pruebas son inocuas y recomendadas en el seguimiento del paciente diabético. Una vez registrados todos estos datos, se le realizará una radiografía simple del pie con sospecha clínica de osteomielitis y una analítica para evaluar si existe alguna alteración a nivel sanguíneo que pueda estar relacionado con su patología actual, se trata de pruebas estandarizadas por las guías de protocolo clínico que deben ser repetidas con periodicidad.

Riesgos asociados con el estudio:

Los datos de recogida necesarios para el registro del presente estudio no se exceden de las pruebas complementarias dictadas por los protocolos clínicos ante la sospecha de osteomielitis (analítica de control y radiología simple).

Aclaraciones:

- La decisión de participar o no en este estudio es totalmente voluntaria.
- Si decide participar en el estudio, puede retirarse en el momento en el que lo desee.
- Si lo desea, tiene la posibilidad de llevarse a casa una copia no firmada del consentimiento informado.
- No recibirá compensación económica por participar en el estudio.
- La utilización de los datos que estos estudios aporten tienen como fin exclusivo la investigación de Podología en el Pie Diabético y su relación con el proceso de osteomielitis.
- Los resultados se comunicarán en los medios habituales de difusión científica, incluyendo presentaciones orales o en formato póster en Congresos, Jornadas u otras reuniones de interés científico;

publicaciones técnicas y otros medios de divulgación profesional, salvaguardando siempre la intimidad del paciente y sus procesos patológicos conocidos.

- Así mismo, los profesionales encargados de este estudio podrán realizar fotografías de sus pies y piernas, siempre excluyendo en la imagen el rostro o cualquier otro matiz que pudiera quebrantar el derecho a la intimidad y al secreto profesional, y con el fin único de su uso docente o investigador.

Confidencialidad:

De acuerdo con la ley en vigor [Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/1999, de 13 de diciembre, y la ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica], se garantiza la confidencialidad; esto quiere decir que siempre se guardará el anonimato de los datos. Por eso, los resultados del estudio se almacenarán en archivos específicos creados especialmente para este fin y estarán protegidos con las medidas de seguridad exigidas en la legislación vigente. Todos los datos que sean exclusivos del estudio no serán almacenados en su historia clínica.

Los datos de los pacientes recogidos en el presente estudio serán manejados por un equipo de investigadores cuyo investigador principal es el Prof. Dr. José Luis Lázaró Martínez (Subdirector de la Clínica Universitaria de Podología y Jefe del Servicio de Pie Diabético) de la Universidad Complutense de Madrid. Estos datos están sometidos a la legislación reguladora por LOPD 15/1999, de 13 de diciembre y a ley 41/2002, de 14 de noviembre.

Así mismo, la legislación vigente en materia de protección de datos (Ley Orgánica 15/1999), reconoce una serie de derechos a los ciudadanos, como son el derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus datos personales. El ejercicio de los mismos es personalísimo, y debe, por tanto, ser ejercido directamente por los interesados ante el responsable/titular de

los ficheros, lo que significa que usted puede dirigirse a la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid, solicitando información sobre qué datos tienen y cómo los han obtenido (derecho de acceso), la rectificación de los mismos (derecho de rectificación), o en su caso, la cancelación de los datos en sus ficheros (derecho de cancelación). Por último, según el derecho de oposición, los titulares de los datos pueden instar la oposición al tratamiento automatizado de ese tipo de datos, de conformidad con lo previsto en el artículo 6.4 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, que establece: "...en los casos en los que no sea necesario el consentimiento del afectado para el tratamiento de los datos de carácter personal, y siempre que una Ley no disponga lo contrario, éste podrá oponerse a su tratamiento cuando existan motivos fundados y legítimos relativos a una concreta situación personal. En tal supuesto, el responsable del fichero excluirá del tratamiento los datos relativos al afectado."

En todos los casos, deberá dirigirse directamente al responsable del fichero (investigador principal: Prof. Dr. José Luis Lázaro Martínez) en donde se encuentren sus datos personales, utilizando cualquier medio que permita acreditar el envío y la recogida de su solicitud para el ejercicio de sus derechos, acompañando copia de su DNI e indicando el fichero o ficheros a consultar. Si en el plazo de un mes desde la recepción de la solicitud de derecho de acceso en la oficina referida, no ha sido atendida adecuadamente, podrá dirigirse a la Agencia Española de Protección de Datos con copia de la solicitud cursada y de la contestación recibida (si existiera), para que ésta a su vez se dirija a la oficina designada con el objetivo de hacer efectivo el ejercicio de ese derecho. En el caso expuesto, podrá acceder a la información pretendida si se trata de información sobre sus datos personales, pero no si se trata de información de terceros. Efectivamente, el derecho de acceso no puede ser ejercitado en intervalos inferiores a 12 meses, salvo que se acredite un interés legítimo.

El participante consiente expresamente al acceso y cesión de los datos de

su historia clínica así como los resultantes de su participación en el estudio para su inclusión en un Fichero de Investigación Clínica cuyo responsable es el investigador principal (Prof. Dr. José Luis Lázaró Martínez. Unidad de Pie Diabético. Clínica Universitaria de Podología. Universidad Complutense de Madrid) y cuya finalidad es la de llevar a cabo la realización de estudios de investigación.

Los resultados obtenidos podrán ser consultados por los investigadores del estudio y ser publicados en revistas científicas sin que consten los datos personales de los participantes.

En cualquier momento, puede revocar esta autorización. Para ello sólo tiene que solicitar la carta de revocación.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, con DNI _____, he leído y comprendido el objetivo del estudio y, después de haber resuelto las dudas que tenía, doy mi conformidad para participar en él.

Firma del participante:

Madrid, de de 20....

Yo, _____, con DNI _____, he leído y comprendido el objetivo del estudio y, después de haber resuelto las dudas que tenía, no doy mi conformidad para participar en él.

Firma del participante:

Madrid, de de 20....

Esta parte debe ser completada por el investigador:

He explicado al Sr(a) _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado los riesgos y beneficios que implica su participación en el estudio. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normativa correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procede a firmar el presente documento.

Firma del investigador:

Madrid, de de 20....

10.2. Anexo 2: Tabla de variables

Nombre	Descripción	Tipo	Valores
NÚMERO REGISTRO	Número con el que se identifica al paciente en el registro del estudio	Numérica	
FECHA ENTRADA	Día/mes/año de la inclusión en el estudio	Fecha	
FECHA NACIMIENTO	Día/mes/año de nacimiento	Fecha	
EDAD	Tiempo que una persona ha vivido, a contar desde que nació	Cuantitativa	
SEXO	Género humano/conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Hombre • Mujer
PESO	Peso en kilogramos (Kg) del paciente	Cuantitativa	
TALLA	Altura en centímetros (cm) del paciente	Cuantitativa	
ÍNDICE MASA CORPORAL	Es un número que pretende determinar, a partir de la estatura y la masa corporal de una persona, si su masa se encuentra en un intervalo saludable. Se utiliza como indicador nutricional y es el método más práctico para evaluar el grado de riesgo asociado con obesidad. El índice de masa corporal resulta de la división de la masa en kilogramos entre el cuadrado de la estatura expresada en metros $IMC = \text{masa (Kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m)}$	Cuantitativa	
TIPO DIABETES MELLITUS	Identificación del tipo de DM que tiene el paciente	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2
AÑOS EVOLUCIÓN DIABETES MELLITUS	Tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad	Cuantitativa	
TRATAMIENTO DIABETES MELLITUS	Tipo de tratamiento que se le ha pautado al paciente según su Endocrino o Médico de Atención Primaria, en función de quien gestione el control metabólico de su enfermedad	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Insulina • ADO • Dieta + ejercicio • Insulina + ADO

GLUCEMIA BASAL	Cifra de glucosa capilar obtenida antes del desayuno	Cuantitativa	
HEMOGLOBINA GLICOSILADA	Valor medio de los niveles de glucemia en los últimos 3 meses	Cuantitativa	
ANTECEDENTES ÚLCERA	Presencia de ulceración previa	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si
ANTECEDENTES AMPUTACIÓN	Presencia de amputación previa	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	La hipertensión arterial es el aumento de la presión arterial de forma crónica con valores por encima de 140/90	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si
HIPERCOLESTEROLEMIA	Se diagnostica cuando el nivel de colesterol en suero es igual o superior a 240 mg por día	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si
RETINOPATÍA DIABÉTICA	La retinopatía diabética es una complicación ocular de la DM, causada por el deterioro de los vasos sanguíneos que irrigan la retina del fondo de ojo. Estos vasos sanguíneos debilitados pueden dejar salir líquido o sangre, formar ramas frágiles en forma de cepillo, y agrandarse en ciertos lugares	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si
NEFROPATÍA DIABÉTICA	Es una complicación de la DM y, si una persona la padece, su riñón pierde la capacidad para funcionar apropiadamente. Esta afección se caracteriza por niveles altos de proteína en la orina	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si
ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES	Enfermedades crónicas con afectación del sistema cardiovascular	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si
TABAQUISMO	Paciente fumador	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si • Exfumador
ENOLISMO	Paciente consumidor habitual de alcohol	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si • Antecedentes enolismo
PULSO PEDIO	Palpación de arteria pedia	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No palpable • Palpable
PULSO TIBIAL POSTERIOR	Palpación de arteria tibial posterior	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No palpable • Palpable

ÍNDICE TOBILLO/BRAZO	Prueba de screening vascular	Cuantitativa	
ÍNDICE DEDO/BRAZO	Prueba de screening vascular	Cuantitativa	
PRESIÓN TRANSCUTÁNEA DE OXÍGENO	Prueba de screening vascular	Cuantitativa	
ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA	Presencia de EVP de acuerdo al resultado de las pruebas de screening vascular	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si
MONOFILAMENTO DE SEMMES-WEINSTEIN	Prueba de screening neurológico	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Sin afectación • Con afectación
BIOTENSÍOMETRO	Prueba de screening neurológico	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Sin afectación • Con afectación
NEUROPATÍA DIABÉTICA	Presencia de neuropatía diabética de acuerdo al resultado de las pruebas de screening neurológico	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si
PIE AFECTADO	Pie en el que se presenta la úlcer a estudio	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Derecho • Izquierdo
FECHA APARICIÓN ÚLCERA	Día/mes/año de la aparición de la UPD	Fecha	
TIEMPO EVOLUCIÓN ÚLCERA	Semanas de evolución de la úlcer a estudio	Cuantitativa	
LOCALIZACIÓN ÚLCERA	Localización de la úlcer a estudio	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Antepié • Mediopie • Retropié
PRESENCIA EXUDADO	Úlcer a estudio exudativa	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si
TIPO EXUDADO	Tipo de exudado de la úlcer a estudio	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Seroso • Sanguinolento • Purulento • Sinovial
OLOR	Mal olor de la úlcer a estudio	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si

LECHO	Viabilidad del lecho de la úlcera a estudio	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No viable • Viable
TIPO LECHO	Tejido presente en el lecho de la úlcera a estudio	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Granulación • Tendón • Cápsula • Hueso • Granuloma • Esfacelo • Necrosis
BORDES	Estado del borde de la úlcera a estudio	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperqueratósico • Macerado • Eritematoso • Sano
CLASIFICACIÓN ÚLCERA SEGÚN TEXAS	Clasificación de la úlcera a estudio según la clasificación de Texas	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • IIIB • IIID
CLASIFICACIÓN ÚLCERA SEGÚN WAGNER	Clasificación de la úlcera a estudio según la clasificación de Wagner	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • 3 • 4
CLASIFICACIÓN ÚLCERA SEGÚN PEDIS	Clasificación de la úlcera a estudio según la clasificación de PEDIS	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • 3 • 4
APÓSITO ANTIMICROBIANO	Apósito local utilizado en la úlcera a estudio con plata	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si
VENDAJE	Tipo de vendaje utilizado	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Semicompresivo • Compresivo
DESCARGA	Aplicación de descarga de fase aguda para evitar la presión en la zona de la úlcera a estudio	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si
TIPO DESCARGA	Descarga de fase aguda utilizada para evitar la presión en la zona de la úlcera a estudio	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Filtros y zapato postquirúrgico • Bota removible • Ortesis digital de silicona • Silla de ruedas
SIGNOS CLÍNICOS INFECCIÓN	Presencia de signos secundarios a una infección	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si

TIPO SIGNOS CLÍNICOS INFECCIÓN	Signos secundarios a una infección	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Rubor, calor, tumor, dolor, impotencia funcional • Evidencia de respuesta inflamatoria sistémica • Rápida progresión de la infección • Extensa necrosis o gangrena • Crepitación a la exploración o gas en partes blandas en las pruebas de imagen • Extensas equimosis o petequias • Bullas, especialmente hemorrágicas • Herida de nueva aparición • Dolor fuera de proporción con los hallazgos clínicos • Pérdida reciente de la función neurológica • Isquemia crítica del miembro • Pérdida extensa de partes blandas • Destrucción ósea extensa, especialmente en mediopié y retropié • Fracaso de la infección para mejorar con la terapia adecuada
FECHA CULTIVO	Día/mes/año de la toma de cultivo microbiológico	Fecha	
TIPO CULTIVO	Tipo de tejido recogido para el análisis microbiológico	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Tejido profundo de la úlcera • Tejido óseo
RESULTADO CULTIVO	Procedimiento por el que se desarrolla artificialmente una población de microorganismos o las células de un tejido	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Negativo • Positivo
TIPO INFECCIÓN	Aislamiento de una o más bacterias en el cultivo microbiológico	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Monomicrobiana • Polimicrobiana

MICROORGANISMO AISLADO	Organismo unicelular de tamaño microscópico que se aísla en el cultivo	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acinetobacter</i> • <i>Citrobacter koseri</i> • <i>Corynebacterium</i> • <i>Enterobacter aerogens</i> • <i>Enterobacter agglomerans</i> • <i>Enterobacter amnigenus</i> • <i>Enterobacter cloacae</i> • <i>Enterococcus</i> • <i>Enterococcus faecalis</i>- <i>Escherichia coli</i> • <i>Fingoldia magna</i> • <i>Klebsiella oxytoca</i> • <i>Klebsiella pneumoniae</i> • <i>Morganella morganii</i> • <i>Proteus mirabilis</i> • <i>Proteus vulgaris</i> • <i>Providencia rettgeri</i> • <i>Pseudomona aeruginosa</i> • <i>Pseudomona luteola</i> • <i>Serratia marcescens</i> • <i>Shigella</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Staphylococcus auricularis</i> • <i>Staphylococcus capitis</i> • <i>Staphylococcus coagulasa</i> <i>negativo</i> • <i>Staphylococcus epidermidis</i> • <i>Staphylococcus haemolyticus</i> • <i>Staphylococcus lugdunensis</i> • <i>Stenotrophomonas</i> <i>maltophilia</i> • <i>Sterptococcus viridans</i> • <i>Streptococcus anginosus</i> • <i>Streptococcus dysgalactiae</i> • <i>Streptococcus intermedius</i> • <i>Streptococcus mitis</i>
FECHA INICIO ANTIBIÓTICO	Día/mes/año del inicio de la terapia antibiótica	Fecha	

ANTIBIÓTICO	Sustancia química capaz de impedir el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos o de causar su muerte	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacino • Amoxicilina/Ácido clavulánico • Trimetoprim/Sulfametoxazol • Cotrimoxazol • Clindamicina • Linezolid • Eritromicina • Ceftazidima • Imipenem • Moxifloxacino • Levofloxacino • Cloxacilina • Gentamicina • Vancomicina • Ciprofloxacino/Clindamicina • Levofloxacino/Clindamicina
FECHA DIAGNÓSTICO OSTEOMIELITIS	Día/mes/año del diagnóstico de la osteomielitis	Fecha	
SIGNOS RADIOLÓGICOS OSTEOMIELITIS	Signos radiológicos secundarios a un proceso de osteomielitis de PD	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción o elevación del periostio • Pérdida de la cortical con erosión • Pérdida focalizada del patrón trabecular o radiolucidez ósea • Formación de hueso nuevo • Esclerosis ósea con o sin erosión • Secuestro • Involucro • Cloaca
PARÁMETROS ANALÍTICOS	Biomarcadores analíticos: <ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos • Neutrófilos • Linfocitos • Monocitos • Eosinófilos • Basófilos • VSG • Glucemia • HbA1c • PCR • Fosfatasa alcalina • Albúmina • Creatinina 	Cuantitativa	

PROBE TO BONE TEST	Palpación de hueso a través de la úlcera con un estilete estéril de punta roma	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Negativo • Positivo
TRATAMIENTO OSTEOMIELITIS	Tratamiento aplicado para el manejo de la osteomielitis de PD	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Quirúrgico • Médico
FECHA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA	Día/mes/año de la intervención quirúrgica	Fecha	
TIPO INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA	Técnica quirúrgica aplicada para el manejo de la osteomielitis de PD	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Artroplastia • Falangectomía • Resección de la cabeza metatarsal • Sesamoidectomía • Osteotomía • Exostectomía • Calcanectomía parcial
CULTIVO TEJIDO BLANDO INTRAQUIRÚRGICO	Toma de tejido blando recogido durante la cirugía para el análisis microbiológico	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si
RESULTADO CULTIVO TEJIDO BLANDO INTRAQUIRÚRGICO	Procedimiento por el que se desarrolla artificialmente una población de microorganismos o las células de un tejido	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Negativo • Positivo
TIPO INFECCIÓN SEGÚN CULTIVO TEJIDO BLANDO INTRAQUIRÚRGICO	Aislamiento de una o más bacterias en el cultivo microbiológico de tejido blando intraquirúrgico	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Monomicrobiana • Polimicrobiana

MICROORGANISMO AISLADO CULTIVO TEJIDO BLANDO INTRAQUIRÚRGICO	Organismo unicelular de tamaño microscópico que se aísla en el cultivo de tejido blando intraquirúrgico	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acinetobacter</i> • <i>Citrobacter koseri</i> • <i>Corynebacterium</i> • <i>Enterobacter aerogens</i> • <i>Enterobacter agglomerans</i> • <i>Enterobacter amnigenus</i> • <i>Enterobacter cloacae</i> • <i>Enterococcus</i> • <i>Enterococcus faecalis</i> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Finnegoldia magna</i> • <i>Klebsiella oxytoca</i> • <i>Klebsiella pneumoniae</i> • <i>Morganella morganii</i> • <i>Proteus mirabilis</i> • <i>Proteus vulgaris</i> • <i>Providencia rettgeri</i> • <i>Pseudomona aeruginosa</i> • <i>Pseudomona luteola</i> • <i>Serratia marcescens</i> • <i>Shigella</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Staphylococcus auricularis</i> • <i>Staphylococcus capitis</i> • <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> • <i>Staphylococcus epidermidis</i> • <i>Staphylococcus haemolyticus</i> • <i>Staphylococcus lugdunensis</i> • <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> • <i>Sterptococcus viridans</i> • <i>Streptococcus anginosus</i> • <i>Streptococcus dysgalactiae</i> • <i>Streptococcus intermedius</i> • <i>Streptococcus mitis</i>
CULTIVO TEJIDO ÓSEO INTRAQUIRÚRGICO	Toma de tejido óseo recogido durante la cirugía para el análisis microbiológico	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si
RESULTADO CULTIVO ÓSEO INTRAQUIRÚRGICO	Procedimiento por el que se desarrolla artificialmente una población de microorganismos o las células de un tejido	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Negativo • Positivo
TIPO INFECCIÓN SEGÚN CULTIVO TEJIDO ÓSEO INTRAQUIRÚRGICO	Aislamiento de una o más bacterias en el cultivo microbiológico de tejido óseo intraquirúrgico	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Monomicrobiana • Polimicrobiana

MICROORGANISMO AISLADO CULTIVO TEJIDO ÓSEO INTRAQUIRÚRGICO	Organismo unicelular de tamaño microscópico que se aísla en el cultivo de tejido óseo intraquirúrgico	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acinetobacter</i> • <i>Citrobacter koseri</i> • <i>Corynebacterium</i> • <i>Enterobacter aerogens</i> • <i>Enterobacter agglomerans</i> • <i>Enterobacter amnigenus</i> • <i>Enterobacter cloacae</i> • <i>Enterococcus</i> • <i>Enterococcus faecalis</i> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Finnegoldia magna</i> • <i>Klebsiella oxytoca</i> • <i>Klebsiella pneumoniae</i> • <i>Morganella morganii</i> • <i>Proteus mirabilis</i> • <i>Proteus vulgaris</i> • <i>Providencia rettgeri</i> • <i>Pseudomona aeruginosa</i> • <i>Pseudomona luteola</i> • <i>Serratia marcescens</i> • <i>Shigella</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Staphylococcus auricularis</i> • <i>Staphylococcus capitis</i> • <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> • <i>Staphylococcus epidermidis</i> • <i>Staphylococcus haemolyticus</i> • <i>Staphylococcus lugdunensis</i> • <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> • <i>Sterptococcus viridans</i> • <i>Streptococcus anginosus</i> • <i>Streptococcus dysgalactiae</i> • <i>Streptococcus intermedius</i> • <i>Streptococcus mitis</i>
BIOPSIA ÓSEA	Procedimiento de investigación clínica que consiste en separar del organismo vivo una porción de un órgano determinado para confirmar o completar un diagnóstico	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si
RESULTADO ANATOMÍA PATOLÓGICA	Resultado del análisis histopatológico de la muestra recogida en la biopsia ósea	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Negativo • Positivo

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA OSTEOMIELITIS	Clasificación de la osteomielitis basada en los cortes histopatológicos de la muestra recogida en la biopsia ósea	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Aguda • Crónica • Crónica agudizada • Fibrosis
FECHA CICATRIZACIÓN	Día/mes/año de la cicatrización completa de la úlcera a estudio	Fecha	
TIEMPO EVOLUCIÓN HASTA CICATRIZACIÓN	Tiempo en semanas transcurrido desde el diagnóstico de la osteomielitis hasta la cicatrización de la úlcera a estudio	Cuantitativa	
FECHA VISITA 1	Día/mes/año de la realización de la visita 1	Fecha	
RADIOLOGÍA VISITA 1	Signos radiológicos recogidos en la visita 1	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No cambios radiológicos • Cambios radiológicos
PARÁMETROS ANALÍTICOS VISITA 1	Biomarcadores analíticos recogidos en la visita 1: <ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos • Neutrófilos • Linfocitos • Monocitos • Eosinófilos • Basófilos • VSG • Glucemia • HbA1c • PCR • Fosfatasa alcalina • Albúmina • Creatinina 	Cuantitativa	
TEJIDO CICATRICAL VISITA 1	Señal de una úlcera cicatrizada que queda en los tejidos orgánicos	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Sano • Fibrosis • Queloides • Hiperqueratosis/ disqueratosis • Otros
ESTILO DE VIDA VISITA 1	Conjunto de actitudes y comportamientos que desarrolla el paciente tras la cicatrización de la úlcera a estudio	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Sedentario • Activo • Deportista

DESCARGA VISITA 1	Descarga definitiva utilizada para evitar la presión en la zona de cicatrización de la úlcera a estudio y zonas de riesgo de ulceración	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Ortesis plantar • Ortesis digital de silicona • Otros
FECHA VISITA 2	Día/mes/año de la realización de la visita 2	Fecha	
RADIOLOGÍA VISITA 2	Signos radiológicos recogidos en la visita 2	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No cambios radiológicos • Cambios radiológicos
PARÁMETROS ANALÍTICOS VISITA 2	Biomarcadores analíticos recogidos en la visita 2: <ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos • Neutrófilos • Linfocitos • Monocitos • Eosinófilos • Basófilos • VSG • Glucemia • HbA1c • PCR • Fosfatasa alcalina • Albúmina • Creatinina 	Cuantitativa	
TEJIDO CICATRICIAL VISITA 2	Señal de una úlcera cicatrizada que queda en los tejidos orgánicos	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Sano • Fibrosis • Queloide • Hiperqueratosis/disqueratosis • Otros
EVENTO VISITA 2	Aparición de evento de complicación en la visita 2	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Sin evento • Recidiva osteomielitis • Nuevo caso de osteomielitis • Infección de partes blandas • Recurrencia de úlcera • Reulceración • Amputación menor • Amputación mayor • Fallecimiento • Otros
FECHA VISITA 3	Día/mes/año de la realización de la visita 3	Fecha	
RADIOLOGÍA VISITA 3	Signos radiológicos recogidos en la visita 3	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No cambios radiológicos • Cambios radiológicos

PARÁMETROS ANALÍTICOS VISITA 3	Biomarcadores analíticos recogidos en la visita 3: <ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos • Neutrófilos • Linfocitos • Monocitos • Eosinófilos • Basófilos • VSG • Glucemia • HbA1c • PCR • Fosfatasa alcalina • Albúmina • Creatinina 	Cuantitativa	
TEJIDO CICATRICIAL VISITA 3	Señal de una úlcera cicatrizada que queda en los tejidos orgánicos	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Sano • Fibrosis • Queloides • Hiperqueratosis/ disqueratosis • Otros
EVENTO VISITA 3	Aparición de evento de complicación en la visita 3	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Sin evento • Recidiva osteomielitis • Nuevo caso de osteomielitis • Infección de partes blandas • Recurrencia de úlcera • Reulceración • Amputación menor • Amputación mayor • Fallecimiento • Otros
FECHA VISITA 4	Día/mes/año de la realización de la visita 4	Fecha	
RADIOLOGÍA VISITA 4	Signos radiológicos recogidos en la visita 4	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No cambios radiológicos • Cambios radiológicos
PARÁMETROS ANALÍTICOS VISITA 4	Biomarcadores analíticos recogidos en la visita 4: <ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos • Neutrófilos • Linfocitos • Monocitos • Eosinófilos • Basófilos • VSG • Glucemia • HbA1c • PCR • Fosfatasa alcalina • Albúmina • Creatinina 	Cuantitativa	

TEJIDO CICATRICIAL VISITA 4	Señal de una úlcera cicatrizada que queda en los tejidos orgánicos	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Sano • Fibrosis • Queloides • Hiperqueratosis/ disqueratosis • Otros
EVENTO VISITA 4	Aparición de evento de complicación en la visita 4	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Sin evento • Recidiva osteomielitis • Nuevo caso de osteomielitis • Infección de partes blandas • Recurrencia de úlcera • Reulceración • Amputación menor • Amputación mayor • Fallecimiento • Otros
EVENTO DURANTE SEGUIMIENTO	Aparición de evento de complicación durante los 12 meses de seguimiento	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • No • Si

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; DM: Diabetes *mellitus*; EVP: enfermedad vascular periférica; UPD: úlcera de Pie Diabético; PD: Pie Diabético; VSG: velocidad de sedimentación globular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva.

10.3. Anexo 3: Cuaderno de recogida de datos

Fecha visita:

Nºorden:

Sexo: Edad: Fecha nacimiento:

Peso (Kg)	Talla (cm)	IMC

Tipo DM	Años evolución DM	Tratamiento DM
DM1/DM2		Insulina/ADO/Dieta+Ejercicio
Glucemia media (mg/dL)	HbA1c (%)	

Antecedentes úlcera	Antecedentes amputación
Si/No	Si/No

Hipertensión arterial	Si/No
Hipercolesterolemia	Si/No
Retinopatía diabética	Si/No
Nefropatía diabética	Si/No
Antecedentes cardiovasculares	Si/No
Tabaquismo	Si/No/Exfumador
Enolismo	Si/No/Antecedentes enolismo

Exploración vascular [pie derecho/pie izquierdo]	
Pulso pedio	Palpable/No palpable
Pulso tibial posterior	Palpable/No palpable
ITB	
IDB	
TcPO ₂	mmHg
Enfermedad vascular periférica	Si/No

Exploración neurológica [pie derecho/pie izquierdo]	
Monofilamento de Semmes-Weinstein	Afectación/No afectación
Biotensiómetro	Afectación/No afectación
Neuropatía diabética	Si/No

	Datos úlcera
Pie afectado	Derecho/Izquierdo
Fecha aparición	
Tiempo evolución (semanas)	
Localización	<ul style="list-style-type: none"> • Antepié • Mediopié • Retropié
Exudativa	Si/No
Exudado	<ul style="list-style-type: none"> • Seroso • Sanguinolento • Purulento • Sinovial
Olor	Si/No
Lecho	<ul style="list-style-type: none"> • Viable <ul style="list-style-type: none"> – Granulación • No viable <ul style="list-style-type: none"> – Tendón – Cápsula – Hueso – Granuloma – Esfacelo – Necrosis
Bordes	<ul style="list-style-type: none"> • Sanos • Hiperqueratósicos • Macerados • Eritematosos
Clasificación	<ul style="list-style-type: none"> • Texas IIIB, IIID • Wagner 3, 4 • Pedis 3, 4
Apósito antimicrobiano	Si/No
Vendaje	Semicompresivo/Compresivo
Descarga	<ul style="list-style-type: none"> • Si <ul style="list-style-type: none"> – Filtros y calzado postquirúrgico – Bota removible – Ortesis digital de silicona – Silla de ruedas • No

DIAGNÓSTICO

	Datos infección
Presencia signos clínicos de infección	Si/No
Signos clínicos de infección	<ul style="list-style-type: none"> • Rubor, calor, tumor, dolor, impotencia funcional • Evidencia de respuesta inflamatoria sistémica • Rápida progresión de la infección • Extensa necrosis o gangrena • Crepitación a la exploración o gas en partes blandas en las pruebas de imagen • Extensas equimosis o petequias • Bullas, especialmente hemorrágicas • Herida de nueva aparición • Dolor fuera de proporción con los hallazgos clínicos • Pérdida reciente de la función neurológica • Isquemia crítica del miembro • Pérdida extensa de partes blandas • Destrucción ósea extensa, especialmente en mediopié y retropié • Fracaso de la infección para mejorar con la terapia adecuada
Fecha de cultivo	
Tipo de cultivo	Tejido profundo de la úlcera/Tejido óseo
Resultado del cultivo	Positivo/Negativo
Tipo de infección	Monomicrobiana/Polimicrobiana
Microorganismo/s aislado/s (especificar)	
Fecha inicio antibiótico	
Antibiótico pautado (especificar)	
	Datos osteomielitis
Fecha diagnóstico osteomielitis	
Signos radiológicos osteomielitis	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción o elevación del periostio • Pérdida de la cortical con erosión • Pérdida focalizada del patrón trabecular o radiolucidez ósea • Formación de hueso nuevo • Esclerosis ósea con o sin erosión • Secuestro • Involucro • Cloaca

Parámetros analíticos	<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos • Neutrófilos • Linfocitos • Monocitos • Eosinófilos • Basófilos • VSG • Glucemia • HbA1c • PCR • Fosfatasa alcalina • Albúmina • Creatinina
Probe to bone	Positivo/Negativo
Tratamiento de la osteomielitis	Quirúrgico/Médico
Técnica quirúrgica	<ul style="list-style-type: none"> • Artroplastia • Falangectomía • Resección de la cabeza metatarsal • Sesamoidectomía • Osteotomía • Exostectomía • Calcanectomía parcial
Cultivo tejido blando intraquirúrgico	
Cultivo tejido blando	Si/No
Resultado del cultivo	Positivo/Negativo
Tipo de infección	Monomicrobiana/Polimicrobiana
Microorganismo/s aislado/s (especificar)	
Cultivo tejido óseo intraquirúrgico	
Cultivo tejido óseo	Si/No
Resultado del cultivo	Positivo/Negativo
Tipo de infección	Monomicrobiana/Polimicrobiana
Microorganismo/s aislado/s (especificar)	
Biopsia ósea	
Biopsia ósea	Si/No
Resultado de la anatomía patológica	Positivo/Negativo
Clasificación histopatológica de la osteomielitis	<ul style="list-style-type: none"> • Aguda • Crónica • Crónica agudizada • Fibrosis

SEGUIMIENTO

Fecha cicatrización	
Tiempo evolución hasta cicatrización (semanas)	
	Visita 1
Fecha visita 1	
Radiología	<ul style="list-style-type: none"> • No cambios radiológicos • Cambios radiológicos (especificar):
Parámetros analíticos	<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos • Neutrófilos • Linfocitos • Monocitos • Eosinófilos • Basófilos • VSG • Glucemia • HbA1c • PCR • Fosfatasa alcalina • Albúmina • Creatinina
Tejido cicatricial	<ul style="list-style-type: none"> • Sano • Fibrosis • Queloides • Hiperqueratosis/Disqueratosis • Otros (especificar):
Estilo de vida	Sedentario/Activo/Deportista
Descarga	<ul style="list-style-type: none"> • Ortesis plantar • Ortesis digital de silicona • Otros (especificar):

	Visita 2
Fecha visita 2	
Radiología	<ul style="list-style-type: none"> • No cambios radiológicos • Cambios radiológicos (especificar):
Parámetros analíticos	<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos • Neutrófilos • Linfocitos • Monocitos • Eosinófilos • Basófilos • VSG • Glucemia • HbA1c • PCR • Fosfatasa alcalina • Albúmina • Creatinina
Tejido cicatricial	<ul style="list-style-type: none"> • Sano • Fibrosis • Queloide • Hiperqueratosis/Disqueratosis • Otros (especificar):
Evento	<ul style="list-style-type: none"> • No • Recidiva osteomielitis • Nuevo caso de osteomielitis • Infección de partes blandas • Recurrencia de úlcera • Reulceración • Amputación menor • Amputación mayor • Fallecimiento • Otros (especificar):

	Visita 3
Fecha visita 3	
Radiología	<ul style="list-style-type: none"> • No cambios radiológicos • Cambios radiológicos (especificar):
Parámetros analíticos	<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos • Neutrófilos • Linfocitos • Monocitos • Eosinófilos • Basófilos • VSG • Glucemia • HbA1c • PCR • Fosfatasa alcalina • Albúmina • Creatinina
Tejido cicatricial	<ul style="list-style-type: none"> • Sano • Fibrosis • Queloides • Hiperqueratosis/Disqueratosis • Otros (especificar):
Evento	<ul style="list-style-type: none"> • No • Recidiva osteomielitis • Nuevo caso de osteomielitis • Infección de partes blandas • Recurrencia de úlcera • Reulceración • Amputación menor • Amputación mayor • Fallecimiento • Otros (especificar):

	Visita 4
Fecha visita 4	
Radiología	<ul style="list-style-type: none"> • No cambios radiológicos • Cambios radiológicos (especificar):
Parámetros analíticos	<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos • Neutrófilos • Linfocitos • Monocitos • Eosinófilos • Basófilos • VSG • Glucemia • HbA1c • PCR • Fosfatasa alcalina • Albúmina • Creatinina
Tejido cicatricial	<ul style="list-style-type: none"> • Sano • Fibrosis • Queloides • Hiperqueratosis/Disqueratosis • Otros (especificar):
Evento	<ul style="list-style-type: none"> • No • Recidiva osteomielitis • Nuevo caso de osteomielitis • Infección de partes blandas • Recurrencia de úlcera • Reulceración • Amputación menor • Amputación mayor • Fallecimiento • Otros (especificar):
Evento durante el seguimiento	Si/No

10.4. Anexo 4: Hoja de información al paciente

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación. Antes de decidir, si desea participar o no, debe conocer y comprender cada uno de los aspectos de la investigación. Le rogamos que pregunte cualquier duda que tenga al respecto. Un vez haya comprendido el estudio y, si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme la carta de consentimiento informado.

El presente estudio ayudará a la mejora en la atención y cuidados integrales del Pie Diabético, una vez se haya resuelto el proceso infeccioso y ulceroso. No hay de estudios que desarrollen qué ocurre durante los 12 meses tras el cierre de la lesión, después de haber sufrido un proceso de osteomielitis (infección del hueso). El estudio combinado de radiología y analítica seriada podría ser esencial como método preventivo o como método de diagnóstico precoz en pacientes que han sufrido un proceso de osteomielitis. Los objetivos del presente estudio son: Describir los parámetros analíticos relacionados con un proceso de osteomielitis de Pie Diabético, en relación a la presentación clínica; Describir y jerarquizar los signos radiológicos relacionados con un proceso de osteomielitis de Pie Diabético; Estudiar la relación existente entre los distintos signos radiológicos y la presentación clínica de la osteomielitis de Pie Diabético; Comparar el tiempo de cicatrización en distintos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de signos clínicos de infección, al aumento o no de los parámetros analíticos, a la presencia de los distintos signos radiológicos y de acuerdo al tratamiento recibido para el manejo de la osteomielitis; Describir los criterios de curación de la osteomielitis en base a los parámetros analíticos y/o radiológicos; Identificar la capacidad predictiva de los distintos parámetros analíticos y radiológicos ante la aparición de un

evento de complicación.

Para poder desarrollar el estudio titulado “Seguimiento a largo plazo de marcadores analíticos y radiológicos del paciente diabético con sospecha clínica de osteomielitis tras el cierre completo de su lesión”, será necesario realizar un análisis pormenorizado del miembro inferior, el cual consiste en una inspección clínica y observación de las lesiones que presenta en sus pies. Se trata de una exploración totalmente indolora, realizándose con el paciente sentado. No se realizarán maniobras dolorosas o incómodas para el paciente, ni se hará uso de materiales o instrumentos que pudieran dañar la piel o provocar heridas en sus pies.

Así mismo, a todos los pacientes que accedan voluntariamente a la inclusión en el estudio, se les realizará una valoración del estado neurológico, consistente en unas pruebas con instrumentos calibrados que se colocan en el pie, para que el paciente informe acerca de su sensibilidad, es decir, si lo siente o no lo siente, se trata de pruebas inocuas y que se recomiendan realizar a todos los pacientes diabéticos como parte del seguimiento de su enfermedad, con el fin de detectar la pérdida en la sensibilidad que pudiera favorecer el padecimiento de heridas.

De igual forma a todos los pacientes se les realizará una valoración vascular, consistente en la palpación de los pulsos del pie, como son el pedio y el tibial posterior, se realizará la toma de la tensión arterial sistólica del paciente en el brazo y en el pie con un Doppler, así como el flujo sanguíneo digital en el hallux (primer dedo del pie). Las pruebas son inocuas y recomendadas en el seguimiento del paciente diabético.

Una vez registrados todos estos datos, se le realizará una radiografía simple del pie con sospecha clínica de osteomielitis y una petición de analítica para evaluar si existe alguna alteración a nivel sanguíneo que pueda estar relacionado con su patología actual, se trata de pruebas estandarizadas por las guías de protocolo clínico que deben ser repetidas con periodicidad. La radiología está regulada para que usted reciba la cantidad mínima de

exposición a la radiación que se necesita para producir la imagen, el riesgo de provocar defectos es muy bajo, ya que la radiación utilizada es muy pequeña y los beneficios son mayores que el riesgo. Los riesgos de la analítica de sangre son los siguientes: molestia en el punto de la punción, pequeño sangrado sobretodo en pacientes con alteraciones de la coagulación, hematoma en la zona de punción y flebitis que se trata de una inflamación/infección de la vena utilizada en la punción, son riesgos fácilmente tratables.

De acuerdo con la ley en vigor [Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/1999, de 13 de diciembre, y la ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica], se garantiza la confidencialidad; esto quiere decir que siempre se guardará el anonimato de los datos. Por eso, los resultados del estudio se almacenarán en archivos específicos creados especialmente para este fin y estarán protegidos con las medidas de seguridad exigidas en la legislación vigente. Todos los datos que sean exclusivos del estudio no serán almacenados en su historia clínica.

Los datos de los pacientes recogidos en el presente estudio serán manejados por un equipo de investigadores cuyo investigador principal es el Prof. Dr. José Luis Lázaró Martínez (Subdirector de la Clínica Universitaria de Podología y Jefe del Servicio de Pie Diabético) de la Universidad Complutense de Madrid. Estos datos están sometidos a la legislación reguladora por LOPD 15/1999, de 13 de diciembre y a ley 41/2002, de 14 de noviembre.

Así mismo, la legislación vigente en materia de protección de datos (Ley Orgánica 15/1999), reconoce una serie de derechos a los ciudadanos, como son el derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus datos personales. El ejercicio de los mismos es personalísimo, y debe, por tanto, ser ejercido directamente por los interesados ante el responsable/titular de los ficheros, lo que significa que usted puede dirigirse a la Clínica

Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid, solicitando información sobre qué datos tienen y cómo los han obtenido (derecho de acceso), la rectificación de los mismos (derecho de rectificación), o en su caso, la cancelación de los datos en sus ficheros (derecho de cancelación). Por último, según el derecho de oposición, los titulares de los datos pueden instar la oposición al tratamiento automatizado de ese tipo de datos, de conformidad con lo previsto en el artículo 6.4 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, que establece: "...en los casos en los que no sea necesario el consentimiento del afectado para el tratamiento de los datos de carácter personal, y siempre que una Ley no disponga lo contrario, éste podrá oponerse a su tratamiento cuando existan motivos fundados y legítimos relativos a una concreta situación personal. En tal supuesto, el responsable del fichero excluirá del tratamiento los datos relativos al afectado."

En todos los casos, deberá dirigirse directamente al responsable del fichero (investigador principal: Prof. Dr. José Luis Lázaró Martínez) en donde se encuentren sus datos personales, utilizando cualquier medio que permita acreditar el envío y la recogida de su solicitud para el ejercicio de sus derechos, acompañando copia de su DNI e indicando el fichero o ficheros a consultar. Si en el plazo de un mes desde la recepción de la solicitud de derecho de acceso en la oficina referida, no ha sido atendida adecuadamente, podrá dirigirse a la Agencia Española de Protección de Datos con copia de la solicitud cursada y de la contestación recibida (si existiera), para que ésta a su vez se dirija a la oficina designada con el objetivo de hacer efectivo el ejercicio de ese derecho. En el caso expuesto, podrá acceder a la información pretendida si se trata de información sobre sus datos personales, pero no si se trata de información de terceros. Efectivamente, el derecho de acceso no puede ser ejercitado en intervalos inferiores a 12 meses, salvo que se acredite un interés legítimo.

El participante consiente expresamente al acceso y cesión de los datos de su historia clínica así como los resultantes de su participación en el estudio

para su inclusión en un Fichero de Investigación Clínica cuyo responsable es el investigador principal (Prof. Dr. José Luis Lázaró Martínez. Unidad de Pie Diabético. Clínica Universitaria de Podología. Universidad Complutense de Madrid) y cuya finalidad es la de llevar a cabo la realización de estudios de investigación. Los resultados obtenidos podrán ser consultados por los investigadores del estudio y se comunicarán en los medios habituales de difusión científica, incluyendo presentaciones orales o en formato póster en Congresos, Jornadas u otras reuniones de interés científico, publicaciones técnicas y otros medios de divulgación profesional, salvaguardando siempre la intimidad del paciente y sus procesos patológicos conocidos, sin que consten los datos personales de los participantes.

10.5. Anexo 5: Revocación del consentimiento informado

CARTA DE REVOCACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: Seguimiento a largo plazo de marcadores analíticos y radiológicos de los pacientes diabéticos con sospecha clínica de osteomielitis tras el cierre completo de su lesión.

Investigador principal: Prof. Dr. José Luis Lázaró Martínez.

Investigador colaborador: Dña. Aroa Tardáguila García.

Sede donde se realizará el estudio: Unidad de Pie Diabético, Clínica Universitaria de Podología, Universidad Complutense de Madrid.

Yo, _____, con DNI _____, por este conducto, deseo informar de mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación

Firma del participante:

Madrid, de de 20....

10.6. Anexo 6: Aprobación CEIC



Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. - C.I. 14/485-E

17 de noviembre de 2014

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 05/11/2014, acta 11.1/14 ha evaluado la propuesta del promotor/investigador referida al estudio:

Título: "SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE MARCADORES ANALÍTICOS Y RADIOLÓGICOS DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS CON SOSPECHA CLÍNICA DE OSTEOMIELITIS TRAS EL CIERRE COMPLETO DE SU LESIÓN"

Versión: 2

Que en este estudio:

- o Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- o Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- o La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- o El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- o Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. José Luis Lázaro Martínez** como investigador principal en la Clínica Universitaria de Podología-Unidad de Pie Diabético de la Universidad Complutense de Madrid.

Lo que firmo en Madrid, a 17 de noviembre de 2014

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

10.7. Anexo 7: Publicaciones

10.7.1. Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis

Endocrinol Diabetes Nutr. 2017;64(2):100–108



Endocrinología, Diabetes y Nutrición

www.elsevier.es/endo



REVIEW ARTICLE

Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis[☆]



José Luis Lázaro-Martínez^{a,*}, Aroa Tardáguila-García^a, José Luis García-Klepzig^b

^a Unidad de Pie Diabético, Universidad Complutense de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

Received 16 August 2016; accepted 26 October 2016
Available online 4 April 2017

KEYWORDS

Diabetic foot;
Diabetic foot
osteomyelitis;
Diagnosis of
osteomyelitis;
Treatment of
osteomyelitis;
Amputation

Abstract Diabetic foot osteomyelitis (DFO) is the most common infection associated to diabetic foot ulcers (DFU). This review is designed to provide an update on the diagnosis and treatment of DFO based on an analysis of MEDLINE through PubMed using as search criterion "Diabetic Foot Osteomyelitis". Authors have included in this review the most relevant manuscripts regarding diagnosis and treatment of DFO. After review and critical analysis of publications, it may be concluded that diagnosis of DFO is not simple because of its heterogeneous presentation. Clinical inflammatory signs, probe-to-bone test, and plain X-rays are postulated as the basic tests for clinical diagnosis when DFO is suspected. Diagnosis should be supported by laboratory tests, of which ESR (>70 mm/h) has been shown to be most precise. MRI is the most accurate imaging test, especially for differential diagnosis with Charcot foot. Pathogen isolation by bone culture is essential when the patient is treated with ATB only. Medical or surgical treatment should be based on the clinical characteristics of the patient and the lesion. Surgery should always be an option if medical treatment fails.
© 2017 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

[☆] Please cite this article as: Lázaro-Martínez JL, Tardáguila-García A, García-Klepzig JL. Actualización diagnóstica y terapéutica en el pie diabético complicado con osteomielitis. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017;64:100–108.

* Corresponding author.

E-mail address: diabetes@ucm.es (J.L. Lázaro-Martínez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endien.2017.03.003>

2530-0180/© 2017 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

PALABRAS CLAVE

Pie diabético;
Osteomielitis de pie
diabético;
Diagnóstico de la
osteomielitis;
Tratamiento
osteomielitis;
Amputación

Actualización diagnóstica y terapéutica en el pie diabético complicado con osteomielitis

Resumen La osteomielitis (OM) es la infección más frecuente asociada a las úlceras de pie diabético (PD). En la presente revisión se pretende ofrecer una actualización sobre el diagnóstico y el tratamiento de la OM de PD tras analizar fundamentalmente la base de datos MEDLINE a través de Pubmed con los criterios de búsqueda «Diabetic Foot Osteomyelitis». Se incluyeron en la presente revisión a criterio del autor los artículos más relevantes en el campo diagnóstico y terapéutico de la OM de PD. Tras la revisión y el análisis crítico de las publicaciones se puede concluir que el diagnóstico de la OM en PD no es sencillo debido a su presentación heterogénea. La recogida de signos clínicos inflamatorios junto al test del Probe-To-Bone y la radiografía simple se postulan como las pruebas de diagnóstico clínico básicas ante la sospecha de OM. La confirmación diagnóstica debería estar respaldada con la evaluación de pruebas de laboratorio, donde la VSG (>70 mm/h) ha demostrado ser el valor más preciso. La RMN es la prueba de imagen con mayor precisión diagnóstica y cobra especial valor en el diagnóstico diferencial con el pie de Charcot. El aislamiento del patógeno mediante cultivo óseo es básico sobre todo cuando el paciente se trata exclusivamente con ATB. El tratamiento médico o quirúrgico debe basarse en las características clínicas del paciente y de la lesión, debiendo ser la cirugía siempre una opción posible en caso de fracaso del tratamiento médico.

© 2017 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

Diabetic foot (DF) is a complication of diabetes mellitus resulting from foot ulcers caused by external or internal trauma associated with different stages of diabetic neuropathy and peripheral vascular disease.¹ The most severe consequence of a diabetic foot ulcer is a major or minor amputation.² Major amputation has been related to a dramatic reduction in the life expectancy of these patients, whose mortality rates approach and sometimes surpass those of colon, prostate and breast cancers, and Hodgkin's disease.³

Foot or leg amputation mainly results from ischemia- or infection-related events, the latter being the main cause.⁴ Diabetic foot infection may involve soft tissues or bone. Soft tissue infections are more severe and have a worse prognosis. However, osteomyelitis (OM) is the most common diabetic foot infection, accounting for more than 20% of moderate infections and 50%–60% of severe infections, which are associated with a high amputation rate.⁵

Osteomyelitis in diabetic foot represents a diagnostic and therapeutic challenge, and many consequences of the condition are clearly associated with late diagnosis, delayed referral, or inadequate treatment.

This literature review is intended to establish recommendations based on both the evidence and the authors' clinical experience to provide readers with diagnostic criteria and guidance for better therapy.

Methods

This literature review has been based on a retrospective search up to July 2016 of the main healthcare databases, particularly MEDLINE through PubMed. The search criteria

used to select articles were the keywords "diabetic foot osteomyelitis" included in the title or abstract. The review also included current versions of the international consensus guidelines on the evaluation and management of diabetic foot infections published by the Infectious Diseases American Association (2012 IDSA guidelines), and the International Working Group on the Diabetic Foot (2015 IWGDF guidelines).

Article selection was directional and at the authors' discretion, and focused on diabetic foot osteomyelitis (DFO) diagnosis and treatment. Once the articles had been examined, the review was structured using the following sections: diagnosis of DFO (clinical diagnosis, laboratory tests, microbiological and histological analysis, and imaging tests), and treatment of DFO (medical and surgical).

Diagnosis of diabetic foot osteomyelitis

Diagnosis of DFO always begins with clinical suspicion of the infection. Suspicion is relatively obvious when OM is associated with soft tissue infection because there is inflammatory response in the tissues. The presence of clinical signs of inflammation in an ulcer near a bony prominence (pain, heat, redness, swelling, and cellulitis) and/or a purulent or synovial discharge from a joint suggest OM. However, according to the literature, the clinical signs associated with bone infection are not very relevant for diagnosis.⁶

Visible bone through the ulcer, the exposure of capsular structures, granuloma not adhering to the ulcer bed, sausage toe (gross inflammation of a toe that prevents the identification of intra-articular folds) and/or an ulcer that does not progress within 12 weeks in a patient without ischemia and with an adequate off-loading device are all signs directly related to DFO.⁵

It should be noted that diabetic neuropathy present in most patients with osteomyelitis may mask the clinical signs and symptoms of the infection.⁵ Similarly, the presence of peripheral vascular disease may minimize clinical signs. Because of this, different clinical presentations of OM, associated with different prognoses, have been reported in the literature.⁷

However, the main challenge in OM diagnosis is the possibility of bone infection without clinical manifestations, which occurs in approximately 50% of cases of chronic or fibrotic OM.⁵

When OM is suspected or needs to be ruled out, two clinical tests, which the literature recommends being used together may be performed. The first is the probe-to-bone (PTB) test, which consists of bone palpation through the ulcer with a sterile blunt probe. This procedure has a sensitivity and specificity of 0.87 and 0.91 respectively, a positive predictive value (PPV) of 0.57, and a negative predictive value (NPV) of 0.98.⁹ One article summarizing the available evidence in the diagnosis of DFO stated that a positive PTB test in an infected wound is highly suggestive of OM, whereas a negative PTB test does not exclude the diagnosis.¹⁰ In uninfected ulcers or low risk patients, OM is unlikely if the PTB test is negative and a positive PTB test is poorly specific.¹⁰ One article¹¹ reported for PTB tests a 94% efficiency rate, sensitivity and specificity levels of 98% and 78%, a PPV of 95%, and a NPV of 91%, thus suggesting that the test is an effective tool for diagnosing OM.

However, some authors have recently questioned the value of this test, especially for patients for whom greater accuracy is needed,¹² stating that a positive PTB test is not synonymous with OM, and suggesting that it should be considered as a screening method rather than as a diagnostic test. They also warned that systematic and indiscriminate use of this test may overestimate the diagnosis, leading to unjustified antibiotic treatment with the resultant risk of generating resistance. Obviously, as with any other diagnostic test, the result of the PTB test is related to the prevalence of the condition.

Based on the foregoing, it is advisable to always interpret the PTB test along with plain X-rays.

One of the main difficulties in the diagnostic interpretation of OM by X-rays is that it takes approximately two weeks for bone loss to become visible.⁵ X-rays are therefore recommended both at the start and two weeks later. Negative follow-up radiographic findings make the presence of OM unlikely, while the development of bony erosions makes OM very likely.⁵ A review¹⁰ stated that since the reported studies did not serially evaluate X-rays, their accuracy as a diagnostic method is low to moderate, probably because of the delay until radiographic changes become visible.

An additional difficulty is the interpretation of X-rays alone, that is, without knowing the clinical characteristics of the ulcer. This often occurs when a radiologist interprets X-rays without having seen the patient. X-ray interpretation without seeing the patient or knowing his/her history or background results in a low diagnostic association strength, even among experienced clinicians.¹³ This suggests that X-rays should always be interpreted by the requesting physician, in addition to the reporting radiologist.

Although both the level and magnitude of bone destruction seen in X-rays are clearly important for diagnosis, they

have not been associated with any prognostic value when surgery is performed.¹⁴

Most authors agree that DFO may be accurately diagnosed when the PTB test is positive and there are radiographic signs of bone destruction (sensitivity of 97%, specificity of 92%, PPV of 97%, and NPV of 93%), but the healthcare providers and their level of specialization in diabetic foot management also have an effect.^{15,16}

Therefore, joint diagnostic interpretation of both the PTB test and plain X-rays is recommended to further diagnostic agreement and decrease variability between the clinicians who interpret them.¹⁷

When diagnostic suspicion is supplemented with the abovementioned clinical tests, it is advisable to have laboratory tests providing information related to OM. Infection has been shown to impair metabolic control in patients, making them particularly sensitive to changes in blood glucose levels.⁴ However, changes in the classical inflammatory markers are not commonly found in OM, and although several studies have searched for an analytical marker to facilitate OM diagnosis, the data are not conclusive yet.

The biomarker which has been shown to be the most important in the diagnosis of OM is the erythrocyte sedimentation rate (ESR). An article by Malabu et al.¹⁸ concluded that the ESR was the hematological parameter which best discriminated between OM and cellulitis. A study comparing the clinical and laboratory findings in patients with and without OM¹⁹ reported that ESR values ≥ 65 mm/h combined with an ulcer size ≥ 2 cm² had a sensitivity of 83%, specificity of 77%, PPV of 80%, and NPV of 81% for the diagnosis of OM. There is general agreement that ESR values over 70 mm/h increase the likelihood of OM, and ESR continues to be the most useful and widely used parameter for diagnosing DFO.^{20,21} It should be noted, however, that bone infection may exist even if ESR values are normal; thus, like other inflammatory markers, ESR offers a summation value, but it is not indispensable for the diagnosis of OM.²²

C-reactive protein (CRP) has a limited value as compared to the ESR and even procalcitonin (PCT).¹⁰ Changes in serum PCT levels have been shown in DF infections, but additional research is required to determine the value of this test.⁵

Regardless of the diagnostic value of these inflammatory markers, some studies have tried to prove their prognostic value or even their use as OM cure markers. One study combined the ESR and CRP to assess the results of treatment of DFO²³ and noted no correlation of these markers with OM remission or cure. Higher ESR values were associated with poor treatment results, while lower white blood cell counts and glomerular filtration rates were related to the remission of bone infection. Another study showed that ESR became normal in treated OM patients at healing, regardless of treatment, with no correlation at all with CRP values.²⁴

Other laboratory markers for monitoring OM have been assessed without much success. Thus, a case-control study²⁵ assessed N-terminal telopeptide and bone alkaline phosphatase as bone turnover markers that might be of use in the diagnosis and follow-up of OM patients. However, no significant differences were found in these levels (they were similar at admission and after 6 weeks of treatment) even when patients with poor outcomes were compared to patients with favorable outcomes. Another study²⁶ analyzed inflammatory markers to diagnose and monitor DFO,

and showed PCT to be the best marker for detecting patients with OM at initial diagnosis. Proinflammatory cytokines did not appear to be useful for differentiating bone from soft tissue infections, but interleukin-6 (IL-6), together with CRP, the ESR, and PCT, were decreased in patients with OM as compared to those with soft tissue infection.

Some experimental data suggest that high levels of tumor necrosis factor α may be directly related to histopathological changes of OM, and that the local release of IL-6 is also increased in bacterial OM.²⁷

Although no adequate evidence is available regarding the value of these parameters, the current IDSA⁴ guidelines suggest that decreases in previously elevated markers may be of help for deciding on the discontinuation of antibiotic therapy. Clinical examination combined with laboratory tests may also be strong indicators of OM, thus obviating the need for more costly imaging procedures.^{19,22}

When a diagnosis of OM cannot be made using the above methods or there are doubts about differential diagnosis, more specialized tests may be performed, including magnetic resonance imaging (MRI). MRI is considered the most accurate of the imaging tests available for the diagnosis of OM (sensitivity 90%, specificity 83%)²⁸ because of its interpretative accuracy; however, its precision in the presence of ischemia is still unclear.²⁹ Studies have shown that MRI has the best diagnostic accuracy and that it is also quite useful for assessing the extension and depth of soft tissue infection. However, its specificity may be affected by the difficulty in differentiating OM from other causes of marrow edema.¹⁰ MRI has the advantage that it may be used for diagnosis, treatment, and follow-up.³⁰

Computed tomography (CT) has been used for years combined with different markers for differential diagnosis of other diseases, such as Charcot foot, where the value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography has been reported.¹⁵ Another study assessed the efficacy for OM diagnosis of 67Ga single photon emission tomography combined with percutaneous biopsy; this combination was found to have a high accuracy and safety for the diagnosis of OM in patients with signs of soft tissue infection.³¹

Hybrid 18F-FDG PET and PET/CT techniques have become alternative imaging tests for the diagnosis of OM, but the results to date are preliminary, and additional research is needed. In addition, glucose fluctuations may affect the tissue uptake of 18F-FDG.³⁰

White blood cell CT has been used to assess OM remission with values of sensitivity, specificity, PPV, and NPV to predict OM relapses of 100%, 91.5%, 71.5%, and 100% respectively, as compared to 80%, 33%, 20%, and 89% for X-rays and 100%, 12.5%, 15.5%, and 100% for three-phase bone scintigraphy.³² Another study where white blood cell CT was performed before and after OM treatment did not reach conclusive results regarding its prognostic value.³³

Bone scans are too non-specific for diagnosing bone infection, except for labeled white blood cell scintigraphy, which has shown a moderate value in the diagnosis of OM. However, its precision regarding the anatomical location of bone infection is not the best.^{5,30}

Three-phase bone scan using technetium-99 has also been used to diagnose OM, but it has a high rate of false

positives because of its low specificity, and may remain positive four months after successful treatment.¹⁰ Labeled white blood cell scintigraphy is useful for the diagnosis and follow-up assessment of medically treated OM, but it is an expensive, time-consuming test, and less specific than MRI.¹⁰

The isolation of the pathogen causing the infection is of the utmost importance, especially in patients treated with antibiotics only.³⁴ There is no agreement as to how to obtain the bone sample for culture, but it is assumed that only a bone culture is useful for prognosis.

A swab culture is not reliable and carries the risk of isolating microorganisms not implicated in OM, generating bacterial resistance and aggravating the condition. Senneville et al.³⁵ showed that the results obtained from swabs did not reliably identify the bacteria isolated from bone samples as only 17.4% (n = 12) of bone culture and swab samples were identical. Elamurugan et al.³⁶ concluded that swab cultures are less accurate than cultures of bone biopsies for the identification of all microorganisms responsible for OM. An additional article by Malone et al.³⁷ concluded that deep ulcer cultures show a good correlation with bone cultures (25 out of 34 cases, 73.5%, $p < 0.001$), and therefore represent a sensitive assessment method that may provide guidance on the probable pathogens causing bone infections, and help in selecting the most adequate antibiotic when bone biopsy is not feasible.

The sampling procedure for bone culture may also influence the result, as there may be false positives due to potential contamination during sampling through the ulcer, or false negatives in patients with prior treatment or erroneous sampling from an uninfected area.⁵ The latest consensus guidelines published by IWGDF²¹ define percutaneous bone sampling as the best alternative.³⁵ However, this method requires trained professionals and a fluoroscope to guide the biopsy needle, as well as a surgical environment. Sampling through the ulcer still seems to be a reliable alternative, but should be done after careful wound debridement and after an antibiotic washout period of at least 48–72 h.³⁸

Histological examination of the bone sample is still considered the gold standard for the diagnosis of OM. Four different types of OM are distinguished based on the tissue's inflammatory infiltrate: chronic, acute, chronic-acute, or fibrosis.⁸ This study makes it possible to understand why the clinical presentations of OM are so diverse, and that there are no clinical signs in most cases of chronic and fibrotic OM. The definition of these histological patterns has helped pathologists, who did not previously have a theoretical protocol for the histological analysis of this type of infection, to agree on diagnosis.³⁹ It is also known that histological changes caused by OM are clearly distinguishable from those caused by Charcot foot.⁴⁰

The study of the microbiome of bacteria causing DFO using gene sequencing techniques has recently become more common.⁴¹ Compared to the standard methods, this technique isolates more anaerobic pathogens, more Gram-positive bacilli, and a higher proportion of polymicrobial infections. The use of advanced biological molecular technology is of particular interest in OM, especially when the chronic nature of the infection and bacterial adhesion make pathogen isolation difficult.⁴¹

Treatment of diabetic foot osteomyelitis

There are multiple articles in the literature on the treatment of OM, but there is no agreement regarding the best therapeutic option. Standardization of a single treatment option is far from easy because DFO is not homogeneous, and may have several clinical presentations and may or may be not associated with ischemia and soft tissue infection. On the other hand, the medical or surgical specialization of the professional in charge of the patient, and the care environment in which patient management takes place clearly determine the preference for either medical treatment (antibiotics only) or surgery.

There is some consensus as to when the first treatment option should be medical and when surgical (Table 1).⁴²

The duration of antibiotic therapy reported in the literature is highly variable: from a few weeks to more than one year. The main aspects which need to be taken into consideration are when to perform bone resection, which antibiotic to use, by which route, and for how long (Table 2).^{4,43} It is advisable to verify the diagnosis of OM before antibiotics are administered, and to consider a bone culture when antibiotic therapy alone has been decided upon, in order to decrease the possibility of generating resistance.²¹

Several articles have reported the efficacy of medical treatment in OM. Embil et al.⁴⁴ concluded that in most cases OM was well managed with oral treatment, with or

Table 1 Indications of primary treatment according to patient characteristics and the lesion associated with diabetic foot osteomyelitis.

Medical treatment	Surgery
Ulcers confined to forefoot	Bone visible at bottom of ulcer
High surgical risk (medically unstable patient)	Soft tissue necrosis
Good vascularization	Abscess or fluid collection drainage required
No soft tissue necrosis	Failed antibiotic treatment (90 days)
Easy off-loading ulcers	Joint exposure (especially first metatarsophalangeal joint)
Bone and joint not visible through ulcer	Need for off-loading surgery
No surgeon experienced in treatment of these infections available	Advanced bone destruction
Strong rejection of surgery by patient	High risk of antibiotic toxicity (especially patients with kidney disease)
No additional surgical procedures required	Infection caused by pathogens resistant to available antibiotics

Modified from Lipsky.⁴²

Table 2 Recommended administration route and duration of antibiotic therapy depending on the presence of residual tissue infection and prior surgical debridement.

State of infection	Administration route	Duration
No residual tissue infection (after amputation)	Oral/parenteral	2–5 days
Residual soft tissue (but not bone) infection	Oral/parenteral	1–3 weeks
Bone with residual infection, but viable	Initially parenteral, then consider switching to oral	4–6 weeks
No prior surgery, or residual infection in necrotic bone after surgery	Initially parenteral, then consider switching to oral	6 weeks*

Modified from IDSA 2012 Guidelines.⁴

* According to the 2016 IWGDF guidelines,²¹ based on evidence provided by Tone et al.⁵¹

without debridement (28% of patients with OM required bone debridement, and 10% required a minor amputation). They also stated that this treatment would be useful at hospitals with limited resources in terms of specialists in infectious diseases and surgery. A retrospective study³⁴ assessed the results of OM treated without surgery, and found that bone culture-based antibiotic therapy was a predictor of success in diabetic patients who underwent no surgery, and was associated with infection remission. A prospective study⁴⁵ reported healing in 66.9% of patients with antibiotic treatment alone, while 13.9% required amputation, of which 1.5% were major amputations. One study⁴⁶ used a combination of oral rifampin plus ofloxacin to treat mild to moderate OM for a median of six months. Cure was defined as the disappearance of all signs and symptoms of infection, and the absence of relapse during follow-up. Cure was achieved in 88.2% of patients, and 76.5% of these maintained remission for a mean post-treatment follow-up period of 22 months. Another study⁴⁷ identified the clinical variables affecting the outcome of nonsurgical treatment of OM and reported that during a 12-month follow-up period, 63.5% of patients treated achieved remission (no clinical or radiological signs of infection). Thus, almost two-thirds of patients with OM were cured without their having to undergo surgical bone resection.

Another treatment option is topical antibiotic therapy, which has the advantages of reducing the duration of oral antibiotic therapy, decreasing hospital costs, using higher antibiotic concentrations in the affected area with fewer pharmacokinetic effects, and more potency against resistant bacteria.^{48,49} However, the currently available data are insufficient to assess the efficacy of this treatment in DFO.^{4,21}

Although bone cultures and bone biopsy have apparently been shown to be helpful for selecting adequate antibiotic therapy, there are no adequate data regarding the most suitable administration route or optimal treatment duration.⁵⁰ A recent study²¹ showed that six weeks of treatment achieve

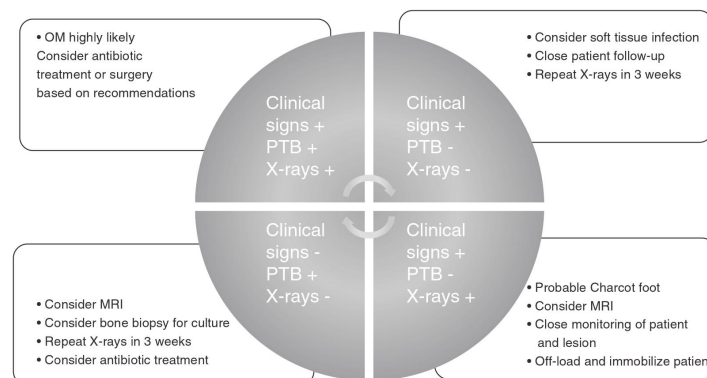


Figure 1 Diagnostic algorithm and suggested treatment based on evidence and on the authors' clinical experience.

the same results as 12 weeks, but with better gastrointestinal tolerance, and it has therefore been assumed that this duration is sufficient to treat OM.²¹

The main limitations of treatment of OM with antibiotics alone include: the need for a bone culture to ensure good prognosis, the lack of criteria regarding the administration route to be used depending on infection severity and bacterial resistance, the lack of agreement as to the most adequate treatment duration, higher amputation rates, a higher risk of relapse, antibiotic toxicity, the possibility of inducing bacterial resistance, and the lack of certainty regarding bone infection cure, as most published studies consider the remission of signs of infection as indicative of treatment success.^{42,52}

The advantages of antibiotic treatment are that it avoids potential surgical complications, may be given in any care setting, decreases the costs associated with surgery and avoids the anatomical changes associated with the surgical procedure.⁴²

There are also criteria that require the use of surgery as the first treatment option (Table 1). However, surgery should always be considered if antibiotic therapy fails. Karchmer and Gibbons published the first article on the effectiveness of surgery in DFO in a series of 110 patients with diagnosis verified by bone biopsy in 96% of cases. This study found a major amputation rate of 19% and a cure rate of 50%.⁵³ A subsequent study⁵⁴ assessing the results of surgery in patients with histopathologically confirmed OM concluded that conservative surgery without minor or major amputation is successful in almost half the patients with DFO.

In patients where surgery partially eradicates bone infection, strategies consisting of the postoperative use of a super-oxidized solution⁵⁵ have allowed for limb salvage in 100% of the cases, with a mean time to cure of 6.8 weeks.

Conservative surgery (defined as the removal of infected bone only, without amputation) combined with antibiotic treatment is an attractive option because it may reduce the

changes in foot biomechanics and minimize the duration of antibiotic therapy.⁵² It is accepted that the combination of antibiotics with the surgical resection of infected bone may cure most cases of OM⁵² and is effective for both clinical cure and limb salvage.⁵⁶

The first prospective, randomized clinical trial²⁴ comparing surgery and medical treatment for OM, published in 2014, concluded that antibiotic therapy and surgery yielded similar results in terms of rates of cure, time to cure, and short-term complications in patients with neuropathic forefoot ulcers without soft tissue necrosis. A retrospective article compared a group of OM patients treated with surgery with one treated with antibiotics and found similar results.⁵⁷ Because of the high risk of reulceration associated with the resection of a metatarsal head,⁵⁸ surgical procedures that minimize the chance of reulceration should be considered. The amount of metatarsal bone resected and the length of the first metatarsal bone have been related to the risk of reulceration after surgery.^{59,60}

The advantages of surgery are that it shortens antibiotic therapy, decreases the major amputation rate, allows for bone sampling for microbiological and histological examination, permits the removal of necrotic bone, as well as of bacteria and biofilm, prevents recurrence by removing bony prominences, and provides an opportunity to stabilize the foot.⁴²

The disadvantages of surgery are that it may increase the risk of reulceration, that it is an expensive procedure, and increases the risk of perioperative morbidity, foot instability, and the risk of transfer reulceration.⁴²

To conclude and summarize, we propose a guide for diagnosis and treatment that may be used in any care setting and by any medical or surgical specialist (Fig. 1).

Conflicts of interest

The authors state that they have no conflicts of interest.

References

- Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293:217–28.
- Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366:1719–24.
- Schofield CJ, Libby G, Brennan GM, MacAlpine RR, Morris AD, Leese GP, et al. Mortality and hospitalization in patients after amputation: a comparison between patients with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:2252–6.
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012;54:e132–73.
- Lipsky BA. Bone of contention: diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:528–30.
- Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117:2125–385.
- Aragon-Sanchez J. Clinical–pathological characterization of diabetic foot infections: grading the severity of osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds*. 2012;11:107–12.
- Cecilia-Matilla A, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E, Garcia-Alvarez Y, Beneit-Montesinos JV. Histopathologic characteristics of bone infection complicating foot ulcers in diabetic patients. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2013;103:24–31.
- Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJ, Lipsky BA. Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? *Diabetes Care*. 2007;30:270–4.
- Markanday A. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: narrative review and a suggested 2-step score-based diagnostic pathway for clinicians. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1:ofu060.
- Morales Lozano R, Gonzalez Fernandez ML, Martinez Hernandez D, Beneit Montesinos JV, Guisado Jimenez S, Gonzalez Jurado MA. Validating the probe-to-bone test and other test for diagnosing chronic osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabetes Care*. 2010;33:2140–5.
- Senneville E. Probe-to-bone test for detecting diabetic foot osteomyelitis: rapid, safe, and accurate-but for which patients? *Clin Infect Dis*.
- Alvaro-Afonso FJ, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E, Cecilia-Matilla A, Beneit-Montesinos JV. Interobserver and intraobserver reproducibility of plain X-rays in the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds*. 2013;12:12–5.
- Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Campillo-Vilorio N, Quintana-Marrero Y, Hernandez-Herrero MJ. Controversies regarding radiological changes and variables predicting amputation in a surgical series of diabetic foot osteomyelitis. *Foot Ankle Surg*. 2012;18:233–6.
- Aragon-Sanchez J, Lipsky BA, Lazaro-Martinez JL. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? *Diabet Med*. 2011;28:191–4.
- Garcia Morales E, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez FJ, Cecilia-Matilla A, Beneit-Montesinos JV, Gonzalez Jurado MA. Inter-observer reproducibility of probing to bone in the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *Diabet Med*. 2011;28:1238–40.
- Alvaro-Afonso FJ, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E, Garcia-Alvarez Y, Molines-Barroso RJ. Inter-observer reproducibility of diagnosis of diabetic foot osteomyelitis based on a combination of probe-to-bone test and simple radiography. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105:e3–5.
- Malabu UH, Al-Rubeaan KA, Al-Derewish M. Diabetic foot osteomyelitis: usefulness of erythrocyte sedimentation rate in its diagnosis. *West Afr J Med*. 2007;26:113–6.
- Ertugrul BM, Savk O, Ozturk B, Cobanoglu M, Oncu S, Sakarya S. The diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: examination findings and laboratory values. *Med Sci Monit*. 2009;15:CR307–12.
- Aragon-Sanchez J, Lipsky BA, Lazaro-Martinez JL. Gram-negative diabetic foot osteomyelitis: risk factors and clinical presentation. *Int J Low Extrem Wounds*. 2013;12:63–8.
- Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl. 1:45–74.
- van Asten SA, Peters EJ, Xi Y, Lavery LA. The role of biomarkers to diagnose diabetic foot osteomyelitis. A meta-analysis. *Curr Diabetes Rev*. 2015.
- van Asten SA, Jupiter DC, Mithani M, la Fontaine J, Davis KE, Lavery LA. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein to monitor treatment outcomes in diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J*. 2016.
- Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care*. 2014;37:789–95.
- Nyazee HA, Finney KM, Sarikonda M, Towler DA, Johnson JE, Babcock HM. Diabetic foot osteomyelitis: bone markers and treatment outcomes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97:411–7.
- Van Asten SA, Nichols A, La Fontaine J, Bhavan K, Peters EJ, Lavery LA. The value of inflammatory markers to diagnose and monitor diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J*. 2015.
- Aragon-Sanchez J, Cabrera-Galvan JJ. The role of cytokines in diabetic foot osteomyelitis. *Diabet Med*. 2013;30:628–9.
- Kapoor A, Page S, Lavalley M, Gale DR, Felson DT. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167:125–32.
- Fujii M, Armstrong DG, Terashi H. Efficacy of magnetic resonance imaging in diagnosing diabetic foot osteomyelitis in the presence of ischemia. *J Foot Ankle Surg*. 2013;52:717–23.
- Papanas N, Zissimopoulos A, Maltezos E. (18)F-FDG PET and PET/CT for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *Hippokratia*. 2013;17:4–6.
- Aslangul E, M'Bemba J, Caillat-Vigneron N, Coignard S, Larger E, Boitard C, et al. Diagnosing diabetic foot

- osteomyelitis in patients without signs of soft tissue infection by coupling hybrid 67Ga SPECT/CT with bedside percutaneous bone puncture. *Diabetes Care*. 2013;36:2203-10.
32. Vouillarmet J, Morelec I, Thivolet C. Assessing diabetic foot osteomyelitis remission with white blood cell SPECT/CT imaging. *Diabet Med*. 2014;31:1093-9.
33. Lazaga F, Van Asten SA, Nichols A, Bhavan K, La Fontaine J, Oz OK, et al. Hybrid imaging with 99mTc-WBC SPECT/CT to monitor the effect of therapy in diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J*. 2015.
34. Senneville E, Lombart A, Beltrand E, Valette M, Legout L, Cazaubiel M, et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2008;31:637-42.
35. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, Legout L, Valette M, Cazaubiel M, et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis*. 2006;42:57-62.
36. Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V, Chandra Parija S. Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis. *Int J Surg*. 2011;9:214-6.
37. Malone M, Bowling FL, Gannass A, Jude EB, Boulton AJ. Deep wound cultures correlate well with bone biopsy culture in diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29:546-50.
38. Lesens O, Desbiez F, Vidal M, Robin F, Descamps S, Beytout J, et al. Culture of per-wound bone specimens: a simplified approach for the medical management of diabetic foot osteomyelitis. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:285-91.
39. Meyr AJ, Singh S, Zhang X, Khilko N, Mukherjee A, Sheridan MJ, et al. Statistical reliability of bone biopsy for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg*. 2011;50:663-7.
40. Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Cabrera-Galvan JJ. Additional information on the role of histopathology in diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Diabet Med*. 2014;31:113-6.
41. Van Asten SA, la Fontaine J, Peters EJ, Bhavan K, Kim PJ, Lavery LA. The microbiome of diabetic foot osteomyelitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35:293-8.
42. Lipsky BA. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question? *Diabet Care*. 2014;37:593-5.
43. Byren I, Peters EJ, Hoey C, Berendt A, Lipsky BA. Pharmacotherapy of diabetic foot osteomyelitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:3033-47.
44. Embil JM, Rose G, Trepman E, Math MC, Duerksen F, Simonsen JN, et al. Oral antimicrobial therapy for diabetic foot osteomyelitis. *Foot Ankle Int*. 2006;27:771-9.
45. Acharya S, Soliman M, Egun A, Rajbhandari SM. Conservative management of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101:e18-20.
46. Senneville E, Yazdanpanah Y, Cazaubiel M, Cordonnier M, Valette M, Beltrand E, et al. Rifampicin-ofloxacin oral regimen for the treatment of mild to moderate diabetic foot osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48:927-30.
47. Zeun P, Gooday C, Nunney I, Dhatriya K. Predictors of outcomes in diabetic foot osteomyelitis treated initially with conservative (nonsurgical) medical management: a retrospective study. *Int J Low Extrem Wounds*. 2016;15:19-25.
48. Panagopoulos P, Drosos G, Maltezos E, Papanas N. Local antibiotic delivery systems in diabetic foot osteomyelitis: time for one step beyond? *Int J Low Extrem Wounds*. 2015;14:87-91.
49. Salgami EV, Bowling FL, Whitehouse RW, Boulton AJ. Use of tobramycin-impregnated calcium sulphate pellets in addition to oral antibiotics: an alternative treatment to minor amputation in a case of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Care*. 2007;30:181-2.
50. Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ, et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24 Suppl. 1:S145-61.
51. Tone A, Nguyen S, Devemy F, Topolinski H, Valette M, Cazaubiel M, et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study. *Diabetes Care*. 2015;38:302-7.
52. Aragon-Sanchez J. Treatment of diabetic foot osteomyelitis: a surgical critique. *Int J Low Extrem Wounds*. 2010;9:37-59.
53. Karchmer AW, Gibbons GW. Foot infections in diabetes: evaluation and management. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1994;14:1-22.
54. Aragon-Sanchez FJ, Cabrera-Galvan JJ, Quintana-Marrero Y, Hernandez-Herrero MJ, Lazaro-Martinez JL, Garcia-Morales E, et al. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia*. 2008;51:1962-70.
55. Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Quintana-Marrero Y, Sanz-Corbalan I, Hernandez-Herrero MJ, Cabrera-Galvan JJ. Super-oxidized solution (Dermacyn Wound Care) as adjuvant treatment in the postoperative management of complicated diabetic foot osteomyelitis: preliminary experience in a specialized department. *Int J Low Extrem Wounds*. 2013;12:130-7.
56. Beiler AM, Jenkins TC, Price CS, Saveli CC, Bruntz M, Belknap RW. Successful limb-sparing treatment strategy for diabetic foot osteomyelitis. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2012;102:273-7.
57. Ulcay A, Karakas A, Mutluoglu M, Uzun G, Turhan V, Ay H. Antibiotherapy with and without bone debridement in diabetic foot osteomyelitis: a retrospective cohort study. *Pak J Med Sci*. 2014;30:28-31.
58. Molines-Barroso RJ, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E, Beneit-Montesinos JV, Alvaro-Afonso FJ. Analysis of transfer lesions in patients who underwent surgery for diabetic foot ulcers located on the plantar aspect of the metatarsal heads. *Diabet Med*. 2013;30:973-6.
59. Molines-Barroso RJ, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E, Carabantes-Alarcon D, Alvaro-Afonso FJ. The influence of the length of the first

- metatarsal on the risk of reulceration in the feet of patients with diabetes. *Int J Low Extrem Wounds*. 2014;13:27–32.
60. Sanz-Corbalán I, Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E, Molines-Barroso R, Alvaro-Afonso FJ. Analysis of ulcer recurrences after metatarsal head resection in patients who underwent surgery to treat diabetic foot osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds*. 2015;14:154–9.

10.7.2. Correlation between Empirical Antibiotic Therapy and Bone Culture Results in Patients with Osteomyelitis

CASE SERIES

Correlation between Empirical Antibiotic Therapy and Bone Culture Results in Patients with Osteomyelitis

Aroa Tardáguila-García, DPM, PhD; José Luis Lázaro-Martínez, DPM, PhD; Irene Sanz-Corbalán, DPM, PhD; Yolanda García-Álvarez, DPM, PhD; Francisco Javier Álvaro-Afonso, DPM, PhD; and Esther García-Morales, DPM, PhD

ABSTRACT

OBJECTIVE: To analyze the correlation between empirical antibiotic therapies prescribed in primary care centers by general practitioners and the microbiology results of bone culture in patients with diabetic foot-related osteomyelitis.

METHODS: This observational study involved 80 patients with diabetic foot ulcers and clinically suspected osteomyelitis. The patients were taking antibiotics prescribed by general practitioners to treat diabetic foot infections. Bone samples were taken from every patient for microbiology analysis in a specialized diabetic foot unit.

MAIN OUTCOME MEASURE: The sensitivity of the bone cultures to antibiotics was compared with the patient's previous antibiotic therapy, and antibiotic and bacterial resistance were analyzed.

MAIN RESULTS: The bone cultures from only 16 patients (22.3%) showed sensitivity to the antibiotics that the patient had been prescribed. Fifty-six patients (77.8%) displayed bacterial resistance to the antibiotic that they were taking.

CONCLUSIONS: Awareness and implementation of international antibiotic stewardship guidelines are poor in primary care centers. It is important to establish strategies that foster a better understanding of treatment management standards and ensure the proper implementation of guidelines.

KEYWORDS: antibiotics, bone culture, diabetic foot, diabetic foot osteomyelitis, empirical antibiotics, osteomyelitis

ADV SKIN WOUND CARE 2018;00:1-4.

approach and deny the use of antibiotic therapy.⁴⁻⁷ On the other hand, several reports claim that DFO can be successfully managed with antibiotics alone in select patients.³⁸⁻¹⁰ For instance, it is well established that DFO can be successfully managed with antibiotics in patients with neuropathic forefoot ulcers that are complicated by osteomyelitis, but whose wounds do not display ischemia, necrosis, or soft tissue infection.³

The updated International Working Group on the Diabetic Foot guidelines recommend that clinically uninfected wounds should not be treated with antimicrobial therapy.¹¹ Moreover, the Infectious Diseases Society of America states that if possible, for infected wounds, appropriately obtained specimens should be sent for culture prior to starting empirical antibiotic therapy.¹²

The signs and symptoms of DFO often go undetected by clinicians who do not specialize in the diabetic foot. Further, DFO is underdiagnosed because it is common for symptoms to be absent.¹³ This delays diagnosis and results in trivialization of the disease. In addition, the delay in diagnosis increases the duration of antibiotic treatment and promotes the unnecessary use of antibiotics for uninfected wounds. Most DFO patients are treated in primary care centers, and antibiotics are usually prescribed without any microbiology culture results. In some cases, bone samples are taken. When bone culture results are not available, the Infectious Diseases Society of America guidelines recommend a therapeutic algorithm for the empirical antibiotic treatment of DFOs.¹²

This study aimed to analyze the correlation between the empirical antibiotics prescribed in primary care centers by general practitioners (GPs) and the results of bone cultures taken from patients with DFO.

METHODS

Between January 1 and December 31, 2015, a prospective observational study was carried out involving 80 consecutive patients with undiagnosed DFO who were referred to the study authors' diabetic foot unit. This center is a multidisciplinary

INTRODUCTION

Diabetic foot osteomyelitis (DFO) is a frequent and severe complication of diabetic foot and among the main causes of limb loss.¹ Indeed, bone infection is present in approximately 20% of moderate diabetic foot infections (DFIs) and in 50% to 60% of severe infections.²

The best therapy for DFO remains a matter of debate.^{3,4} One approach for the treatment of osteomyelitis is a combination of surgery and systemic antibiotics.⁵ Some clinicians defend a surgical

In the Diabetic Foot Unit, Universidad Complutense de Madrid, in Madrid, Spain, Aroa Tardáguila-García, DPM, is a Podiatrist; José Luis Lázaro-Martínez, is Head of Diabetic Foot Unit; Irene Sanz-Corbalán, DPM, PhD, is a Podiatrist; Yolanda García-Álvarez, is Podiatrist; Francisco Javier Álvaro-Afonso, DPM, PhD, is a Podiatrist; and Esther García-Morales, DPM, PhD, is Chief Resident. The authors have disclosed no financial relationships related to this article. Submitted January 19, 2018; accepted in revised form March 29, 2018.

WWW.WOUNDCAREJOURNAL.COM

1

ADVANCES IN SKIN & WOUND CARE • MONTH 2018

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

CASE SERIES

diabetic foot unit that treats patients with diabetic foot complications under a podiatrist service coordination linking with vascular surgery and infectious disease. The unit sees almost 150 patients per week and is located at Universidad Complutense de Madrid in Spain. All of the patients were referred to the unit either for stalled ulcer healing or for a second opinion about their condition.

The inclusion criteria were as follows: patients older than 18 years with diabetes mellitus, patients with diabetic foot ulcers who were clinically diagnosed with osteomyelitis, patients receiving empirical antibiotic therapy prescribed by GPs, and patients who had agreed to be included in the study by means of written consent.

The exclusion criteria were as follows: patients previously diagnosed with DFO by GPs, patients with a known allergy to antibiotics, patients with DFO who required surgical treatment (including patients with necrotizing soft tissue infections, deep abscesses, and exposed bone),¹⁴ and patients with cognitive disabilities or who refused to be included.

Ethics approval was obtained, and the study was completed in accordance with the ethical standards of the responsible committee. Informed consent was obtained from each patient. The authors declare that they have conformed to the Declaration of Helsinki code of ethics.¹⁵

The diagnosis of DFO was established through a combination of the probe-to-bone (PTB) test and a plain X-ray examination, as previously published.¹⁶ The PTB test was performed using metal forceps (Halsted mosquito forceps), and the result was considered positive when the researcher felt a hard or gritty surface. The plain X-ray examinations (two standard views) were considered positive for osteomyelitis if they showed cortical disruption, periosteal elevation, a sequestrum or involucrum, or gross bone destruction.

When the patients agreed to enroll in the study, their therapy with empirical antibiotics was suspended for 48 to 72 hours, and local treatment was the same for every patient during this time (neutral advance dressing without silver). After this period of antibiotic clearance, a bone sample was collected from every patient by the same physician using an aseptic technique.¹¹ The bone sample was then sent for microbiology tests in a sterile cup. Researchers used their facility's microbiology laboratory's established protocol for sampling and transport. Further, the laboratory technicians were unaware of the clinical data. Systematic histopathology was not performed.

The bone culture sensitivity results were compared with the patient's previous antibiotic therapy. Study authors compared the antibiotic and bacterial resistance between the empirical antibiotic therapy (prescribed by GPs) and the targeted therapy, based on the sensitivity results of the bone cultures. In cases of

polymicrobial infection, all of the pathogens identified had to be sensitive to the eligible antibiotic from the antibiogram.

The data were entered and processed using SPSS version 22.0 for Macintosh (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Descriptive analyses were performed. For quantitative variables, means, SDs, and maximums and minimums were calculated. For qualitative variables, frequency distributions and percentages were calculated.

RESULTS

Of the 98 eligible individuals, 80 diabetic patients who were suffering from DFO were included in the study (Figure). Sixty-two patients (78%) were male, with a mean age of 64.4 ± 13.4 years. The median ulcer duration was 13.5 weeks (quartile [Q] 1, 5; Q3, 30), and the median duration of antibiotic intake (prescribed previously by a GP) was 5 weeks (Q1, 3; Q3, 10). The previously administered antibiotic treatments are listed in the Table.

Seventy-two patients (90.0%) showed positive bone culture results. The positive bone culture results were monomicrobial in 63 samples (87.5%) and polymicrobial in nine samples (11.3%). All of the bacteria were considered to be relevant pathogens after a consensus was reached between physicians and microbiologists. The isolated bacteria were as follows: *Staphylococcus aureus* (in 23 samples, 28.1%), Enterobacteriaceae (in 16 samples, 19.5%), *Pseudomonas aeruginosa* (in 13 samples, 15.9%), coagulase-negative staphylococci (in 12 samples, 14.6%), *Corynebacterium* (in seven samples, 8.5%), streptococci (in five samples, 6.1%), enterococci (in four samples, 4.9%), and *P. cepacia* (in two samples, 2.4%).

Most of the bacteria identified from the bone biopsies were resistant to the antibiotics prescribed in primary care centers (56 cases, 77.8%). Only 16 samples (22.2%) contained bacteria that were sensitive to the empirical antibiotic.

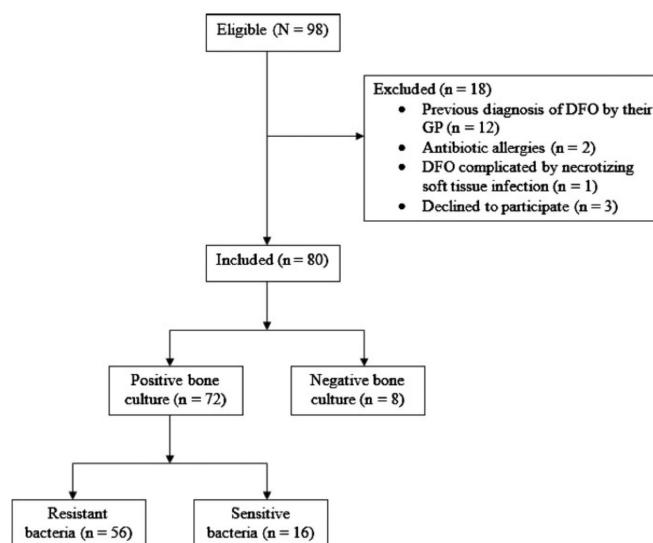
The most concordant antibiotics were penicillins (in nine samples, 11.3%), combinations of lincosamide and quinolone (in three patients, 3.8%), quinolones (in one patient, 1.3%), sulfonamides (in one patient, 1.3%), and glycopeptides (in one patient, 1.3%). The antibiotics that the bone cultures displayed the most sensitivity to were cephalosporins (in 65 samples, 81.3%), quinolones (in 28 patients, 35.0%), penicillins (in 18 patients, 22.5%), and carbapenems (in 14 patients, 17.5%). In 28 cases (35.0%), the bacteria were sensitive to the first line of treatment (quinolones), and in 65 cases (81.3%), the bacteria were sensitive to the second line of treatment (cephalosporins).

DISCUSSION

According to these results, the empirical antibiotic therapy chosen in primary care centers did not often correspond to the bone culture results. Indeed, the bone cultures displayed sensitivity to the previously prescribed antibiotics in only 16 patients (22.3%).

CASE SERIES

Figure.
FLOWCHART OF PATIENTS



The most frequently prescribed empirical antibiotics were penicillins (in 44 cases, 55.0%), followed by quinolones (in 14 cases, 27.6%) and combination treatment of lincosamide and quinolone (in eight cases, 10.0%). A previous study¹⁷ found that the antimicrobial agents most commonly administered to patients with a DFO diagnosis were fluoroquinolones, clindamycin, and rifampicin, which take up a high concentration in bones. General practitioners in our country do not have

specific protocols to treat DFOs. The GPs presumably prescribed penicillins in the belief that they were treating a soft tissue infection instead of a bone infection, despite the fact that DFO accounts for 50% to 60% of severe infections.²

The majority of patients (n = 56 [77.8%]) displayed resistant bacteria. It is possible that bacterial resistance was related to longer treatment duration,¹¹ resulting in an increased risk of complications, such as worsening ulcers, spread of infections, kidney injury, and minor or major amputation. On some occasions, a reduction in clinical signs of infection suggests improvement, when in fact the DFO has not improved at all. Moreover, not all cases of DFO show signs of infection.

These findings suggest that if GPs prescribed the antibiotic recommended by international guidelines, this would coincide with first-line treatment in 28 cases (35.0%) and with second-line treatment in 65 cases (81.3%). A recent article¹⁸ found empirical prescription of antibiotics to be consistent with national guidelines in only one-third of cases (31.1%). The authors suggested that the main reasons for suboptimal empirical therapy were not only the unfamiliarity of staff with local guidelines but also a lack of awareness regarding guidelines generally. While international

Table.

PREVIOUSLY ADMINISTERED ANTIBIOTIC TREATMENTS

Type	n (%)
Penicillins	44 (55.0)
Quinolones	14 (27.6)
Tetracyclines	2 (2.5)
Cephalosporins	1 (1.3)
Sulfonamides	1 (1.3)
Aminoglycosides	1 (1.3)
Glycopeptides	1 (1.3)
Combination (Lincosamide + Quinolone)	8 (10.0)

CASE SERIES

guidelines are published and renewed periodically, they are not typically distributed to GPs in primary care centers.

Limitations

There was no way for study authors to determine whether the patient displayed clinical signs of infection from the very beginning, or whether there was a suspected bone infection, or why the GPs prescribed the antibiotic therapy. Although DFO is simple to diagnose using a PTB test and a plain x-ray examination, diagnostic limitations mainly occur when there are no clinical signs of infection, and DFO is not suspected. A previous study¹³ reported that certain types of osteomyelitis (particularly chronic osteomyelitis with fibrosis) could be underdiagnosed, because clinicians do not suspect the presence of infection because of the lack of inflammatory clinical signs. In addition, cessation of antibiotic treatment for 48 to 72 hours might not be sufficient to prevent false-negative bone culture results.

These data do not offer the possibility to draw conclusions about the therapeutic results because there was no follow-up monitoring of patient treatment. As such, study authors cannot present patient outcomes regarding bacterial resistance to empirical antibiotics. Future studies are required to develop more specific recommendations on the appropriate use of antibiotics in DFO therapy and to examine the results of specific antibiotic selection according to international guidelines.^{11,12}

CONCLUSIONS

Awareness and implementation of international antibiotic stewardship guidelines^{11,12} are poor in primary care centers. There is little knowledge about diabetic foot in these centers, and antibiotic management is inadequate for the patients who visit them. It is important to establish strategies that foster a better understanding of treatment management standards and ensure the proper implementation of guidelines. ●

REFERENCES

- Shahbazian H, Yazdanpanah L, Latifi SM. Risk assessment of patients with diabetes for foot ulcers according to risk classification consensus of International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF). *Pak J Med Sci* 2013;29:730-4.
- Lipsky BA. Bone of contention: diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 2008;47:528-30.
- Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care* 2014;37:789-95.
- Aragon-Sanchez J. Treatment of diabetic foot osteomyelitis: a surgical critique. *Int J Low Extrem Wounds* 2010;9:37-59.
- Aragon-Sanchez FJ, Cabrera-Galvan JJ, Quintana-Marrero Y, et al. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia* 2008;51:1962-70.
- Karchmer AW, Gibbons GW. Foot infections in diabetes: evaluation and management. *Curr Clin Top Infect Dis* 1994;14:1-22.
- Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Quintana-Marrero Y, Sanz-Corbalan I, Hernandez-Herrero MJ, Cabrera-Galvan JJ. Super-oxidized solution (Dermacyn Wound Care) as adjuvant treatment in the postoperative management of complicated diabetic foot osteomyelitis: preliminary experience in a specialized department. *Int J Low Extrem Wounds* 2013;12:130-7.
- Embil JM, Rose G, Trepman E, et al. Oral antimicrobial therapy for diabetic foot osteomyelitis. *Foot Ankle Int* 2006;27:771-9.
- Senneville E, Lombart A, Beltrand E, et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2008;31:637-42.
- Game FL, Jeffcoate WJ. Primarily non-surgical management of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetologia* 2008;51:962-7.
- Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Diggle M, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 Suppl 1:45-74.
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:e132-73.
- Cecilia-Matilla A, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E, Garcia-Alvarez Y, Beneit-Montesinos JV. Histopathologic characteristics of bone infection complicating foot ulcers in diabetic patients. *JAMA* 2013;303:24-31.
- Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28 Suppl 1:163-78.
- World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310:2191-4.
- Aragon-Sanchez J, Lipsky BA, Lazaro-Martinez JL. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? *Diabet Med* 2011;28:191-4.
- Hartmann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab* 2008;34:87-95.
- Chisman R, Lowry D, Saeed MA, Tiwari A, David MD. Prescribing antibiotics in diabetic foot infection: what is the role of initial microscopy and culture of tissue samples? *Int Wound J* 2017;14:685-90.


10.7.3. Complications associated with the approach to metatarsal head resection in diabetic foot osteomyelitis

Received: 13 September 2018 | Revised: 3 December 2018 | Accepted: 4 December 2018
DOI: 10.1111/iwj.13055

WILEY | IWJ

ORIGINAL ARTICLE

Complications associated with the approach to metatarsal head resection in diabetic foot osteomyelitis

Aroa Tardáguila-García  | Irene Sanz-Corbalán  | Raúl J. Molines-Barroso  |

Francisco J. Álvaro-Afonso  | Yolanda García-Álvarez  | José L. Lázaro-Martínez 

Diabetic Foot Unit, Universidad Complutense de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain

Correspondence

Irene Sanz-Corbalán, Diabetic Foot Unit, University Podiatric Clinic, Complutense University of Madrid, Edificio Facultad de Medicina, Pabellón 1, Avda. Complutense s/n, 28040, Madrid, Spain.
Email: iresanzcorbalan@hotmail.com

The aim of this study was to evaluate the recovery time and the development of complications in the dorsal and plantar approach to metatarsal head resections (MHR) in patients with diabetic foot ulcers complicated by osteomyelitis. A retrospective study was carried out involving 108 patients who underwent MHRs for the treatment of diabetic foot osteomyelitis. Two cohorts were defined: dorsal approach with incision closed with sutures and plantar approach with ulcer healed using conservative treatment. The main outcomes were the weeks until healing and complications related to the approaches. Fifty-three patients (49.1%) underwent a plantar approach and 55 (50.9%) a dorsal approach. Both approaches rendered similar healing times. However, the patients undergoing a dorsal approach developed more post-surgical complications than patients treated through a plantar approach. The dorsal approach intervention was performed on smaller and shallower ulcers; however, more complications developed at follow up using this approach than through a plantar approach for MHR complicated with osteomyelitis.

KEYWORDS

diabetic foot osteomyelitis (DFO), metatarsal head resections (MHR), post-surgical complications, surgical approach

1 | INTRODUCTION

Diabetic foot ulcers (DFUs) are one of the major complications associated with diabetes mellitus (DM), and diabetic foot osteomyelitis (DFO)¹ is a frequent and severe complication of DFUs. DFO is one of the main causes of limb amputation,² and it is well recognised to complicate a significant proportion of diabetic infections.³

The forefoot plantar surface is a common location of DFUs, where there is a protrusion of the metatarsal heads. Two techniques have been described to address metatarsal head resection (MHR). In 1990, Griffiths and Wieman⁴ described MHR in diabetic patients through a dorsal approach. The plantar approach is used as part of the surgical routine for metatarsal head osteomyelitis.⁵ In addition, some studies^{6–8} have suggested that MHR should also be

used to decrease the peak plantar pressure of the forefoot to avoid possible recurrence and to allow faster healing of the plantar foot ulcer. The complications associated with the procedure may be promoted by technique-related factors and patient-related factors.⁹ The most common complication associated with this procedure was a pressure transfer lesion. This condition will move the peak pressure to the adjacent metatarsal joints, and consequently, a new ulcer may develop.^{10–12}

The possibility of complications related with the approach to the MHR has not been adequately investigated. Some procedural options are available for the treatment of DFUs, but the selection of the appropriate procedure for these patients (either osteotomy or joint resection) should be determined based on the consideration of several underlying factors, for instance: age, vascular status, the presence of

metabolic disturbances, patient compliance, the presence of soft tissue infection, bone quality, and the patient's social support after surgery.⁸ Nevertheless, until now, guidelines for the decision on a dorsal or plantar approach to MHR have not been described, and surgeons commonly decide on the approach according to their own experience. There is no clear indication regarding the most suitable approach to MHR in the literature or knowledge of complications related to the approach.

The aim of this study was to evaluate the healing time and the development of complications for the dorsal and plantar approach to MHR in patients with DFUs complicated by DFO.

2 | MATERIALS AND METHODS

Between January 2013 and September 2017, a retrospective study was carried out involving 108 patients who underwent MHR (dorsal or plantar approach) for the treatment of DFO at a specialised diabetic foot unit.

The inclusion criteria were as follows: patients with DM aged >18 years, the presence of DFUs with osteomyelitis classified as a curative or emergent surgical indication¹³, and patients who had agreed to be included in the study by means of written consent.

The exclusion criteria were as follows: patients suffering critical limb ischaemia, patients who had concomitantly undergone related toe amputation or transmetatarsal amputation before or during metatarsal head resection, pregnant or lactating women, and patients who did not understand the purpose of the study or refused to be included.

The diagnosis of DFO was established through a combination of the probe-to-bone (PTB) test and a plain X-ray examination as previously published.¹⁴ The PTB test was performed using metal forceps (Halsted mosquito forceps), and the result was considered positive when the researcher could feel a hard or gritty surface. We considered the plain X-ray examinations (two standard views) positive for osteomyelitis if they showed cortical disruption, periosteal elevation, a sequestrum or involucrum, or gross bone destruction.

The neurological examination was conducted using a Semmes-Weinstein 5.07/10 g monofilament (Novalab Ibérica, Alcal. de Henares, Madrid, Spain) and Horwell's biotensiometer (Novalab Ibérica). Neuropathy was diagnosed in patients who felt nothing during one of the two tests.¹⁵ Peripheral arterial disease (PAD) was diagnosed if the patient met the following criteria: absence of both distal pulses (dorsalis pedis and posterior tibial pulse) and ankle brachial index (ABI) <0.9; in patients with ABI >1.4 (non-compressible measurement resulting in medial arterial calcification), we considered PAD to be defined by a toe brachial index <0.7 and a transcutaneous oxygen pressure (TcPO₂) (using a TCM4 transcutaneous monitor; Radiometer Medical, Brønshøj, Denmark) <30 mm Hg.^{16,17} Critical limb

Key Messages

- this study investigated the healing time and post-surgical complications in patients undergoing metatarsal head resections for the treatment of osteomyelitis
- results indicate that both approaches (dorsal or plantar) are effective, with similar healing times; however, more post-surgical complications develop with the dorsal approach
- this study has significant implications in terms of establishing the approach for metatarsal head resection in patients with osteomyelitis

ischaemia was diagnosed if the patient met the following criteria:

Absence of both distal pulses and ankle pressure lower than 70 mm Hg or ABI < 0.5 or a toe systolic pressure lower than 50 mm Hg.^{17,18}

Once the patients had agreed to enrol in the study, the patient cohorts were decided according to the surgical approach:

- The dorsal approach⁴ was defined as follows: the skin incision was made on the dorsal surface, extending from the base of the toe to the midpoint of the metatarsal shaft; the extensor tendon was protected by retraction, while the incision was deepened down to the bone. The dorsal incision was closed by primary closure.
- Plantar approach⁵ was defined as follows: the incision was made on the plantar surface, removing the ulcer by means of conic ulcerectomy, which removes both the walls and the bottom of the lesion; the MHR was performed, and the ulcer healed using conservative treatment.

The patients received surgical treatment according to the description above. Bone samples were sent for pathology and microbiology studies. All surgical procedures were performed by the same surgeon (JLM) who is specialist in diabetic foot surgery for more than 20 years. All patients received post-surgical antibiotic treatment for at least 10 days after surgery. Patients took empirical antibiotics during the pre-procedure period, choosing according to IDSA guidelines¹⁹ recommendations, until we had the results from bone culture.²⁰ After we received bone culture results, we adjusted the antibiotic therapy for targeting isolated bacteria. For plantar ulcers, the local treatment was antimicrobial dressing used for 2 weeks (Actisorb Plus 25; Systagenix, Cardiff, UK). Local treatment for sutures included antiseptic and non-adherent dressing. After that, the patients were treated according to the wound care protocol of our department. Removable cast walkers were used for offloading. Podiatrist specialists in diabetic foot evaluated patients twice per week.

An experienced podiatrist prescribed therapeutic footwear that consisted of either an extra-depth shoe or custom insoles, according to foot biomechanical characteristics and plantar pressure measurements (Rsscan International, Olen, Belgium), after the ulcer was completely healed. Patients were subjected to periodic footwear checks and forefoot examination for new ulcers according to the recommendations of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF).²¹

The main outcomes were related to the weeks until healing and the complications associated with the approaches to MHR.

Ethical approval was obtained (18/227-E), and the study was completed in accordance with the ethical standards of the Ethics Committee. The authors declare that they have conformed to the Declaration of Helsinki code of ethics.²²

The data were entered and processed using SPSS version 22.0 for Macintosh (SPSS, Inc. Chicago, Illinois). Descriptive analyses were performed. For quantitative variables, we calculated means and standard deviations. For qualitative variables, we calculated frequency distributions and percentages. A Student's *t* test was performed on the independent samples to compare the means of the quantitative variables. The χ^2 test was used to identify differences in qualitative variables. Odds ratios (OR) and the 95% confidence intervals were determined through univariate and multivariate logistic regression models. Differences <5% were assumed significant for type I errors ($P < 0.05$).

3 | RESULTS

Of the 189 individuals identified as eligible, 108 diabetic patients with DFO who required MHR were included in the study. Ninety-three patients were excluded because of: 28 prophylactic metatarsal head resections, 32 minor amputations, 7 transmetatarsal amputations, and 14 critical limb ischaemia cases. In 53 patients (49.1%), we performed plantar approach, and in 55 (50.9%), a dorsal approach was used. Available pathology results were collected from 65 patients (60.2%) and microbiology results from 57 (52.8%). The demographic and clinical characteristics of the ulcers in the study population are shown in Table 1. Mean time to healing was 14.1 ± 10.3 weeks.

We found no statistical differences in the time of healing between the plantar or dorsal approach ($P = 0.818$; 14.3 ± 8.3 weeks for the plantar approach vs 13.9 ± 12.1 weeks for the dorsal approach).

During follow up (mean time 77.5 ± 66.5 weeks), different complications were observed; 21 (39.6%) developed in 55 plantar approach patients (50.9%) and 34 (61.8%) in dorsal approach patients, with $P = 0.021$; OR 2.5 [1.1–5.3]. The complications for both approaches are shown in Table 2.

TABLE 1 Baseline clinical data of subjects

Variables (N = 108)	Plantar approach (n = 53)	Dorsal approach (n = 55)	P-value; OR [CI]
Male/female, n (%)	42 (79.2)/11 (20.8)	51 (92.7)/4 (7.3)	0.043; 0.2 [0.1–1.0]*
Age (years), mean \pm SD	63.3 \pm 11.6	65.6 \pm 7.8	0.231
DM (years), mean \pm SD	16.4 \pm 8.8	16.5 \pm 9.0	0.924
DM type 1/type 2, n (%)	9 (17.0)/44 (83.0)	6 (10.9)/49 (89.1)	0.362
Retinopathy, n (%)	15 (29.4)	16 (30.2)	0.931
Nephropathy, n (%)	10 (19.6)	12 (22.6)	0.705
Neuropathy, n (%)	53 (100.0)	54 (98.2)	0.324
PAD, n (%)	25 (47.2)	20 (36.4)	0.524
Duration from ulcer (weeks), mean \pm SD	14.4 \pm 13.9	17.0 \pm 24.0	0.492
Positive bone biopsy, n (%)	28 (73.7)	16 (59.3)	0.220
Bone culture positive, n (%)	23 (88.5)	25 (80.6)	0.650
Body mass index (kg/m ²), mean \pm SD	28.2 \pm 5.1	28.9 \pm 4.9	0.417
HbA1c (%), mean \pm SD	8.1 \pm 1.4	8.1 \pm 1.6	0.824
Signs of infection, n (%)	41 (77.4)	36 (65.5%)	0.172
Radiological signs of DFO, n (%)	38 (76.0)	40 (76.9)	0.913
Probe to bone positive n (%)	52 (98.1)	48 (87.3)	0.032; 0.1 [0.2–1.1]*
Size of the ulcer >1 cm ² / <1 cm ² , n (%)	33 (62.3)/20 (37.7)	23 (41.8) / 32 (58.1)	0.034; 0.4 [0.2–0.9]*

Abbreviations: CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; HbA1c, glycated haemoglobin; PAD, peripheral arterial disease.

*Differences were assumed significant at $p < 0.05$ for a confidence interval of 95%.

TABLE 2 Complications during follow up

Complications N = 108	Plantar approach (n = 53)	Dorsal approach (n = 55)	P-value; OR [CI]
Post-surgical infection, n (%)	12 (22.6)	12 (21.8)	0.918
Dehiscence, n (%)	—	18 (32.7)	0.000*
Haematoma, n (%)	0 (0)	5 (9.1)	0.025*
Re-intervention, n (%)	11 (20.8)	10 (18.5)	0.771
Minor amputation, n (%)	6 (11.3)	16 (29.1)	0.022; 3.2 [1.1–9.0]*
Major amputation, n (%)	1 (1.9)	2 (3.6)	0.580
Re-ulceration, n (%)	28 (52.8)	23 (42.6)	0.289
Recurrence, n (%)	9 (17.0)	5 (9.3)	0.236

Abbreviation: CI, confidence interval.

*Differences were assumed significant at $p < 0.05$ for a confidence interval of 95%.

4 | DISCUSSION

Our study showed that both approaches rendered similar times of healing. However, the dorsal approach patients

developed more post-surgical complications than plantar approach patients.

García-Morales et al²³ disclose the only study that analysed the result of the primary closure in the surgical treatment of DFO compared with those healed by secondary intention. For 23 surgical procedures of MHR, patients undergoing primary closure healed faster than those healing by secondary intention (9.99 ± 8.4 vs 19.19 ± 16.9 weeks, $P = 0.008$). Moreover, they found no differences regarding complications between the primary and secondary closure. Nevertheless, this study described different type of surgeries and locations, mainly toes, and did not reference the approach used in the MHR.

The majority of the studies in the literature describing MHR through a plantar approach performed the closure of the plantar ulcer by sutures. Only Piaggese et al,²⁴ who performed closure in plantar incision, showed a mean healing time of 6.67 ± 5.56 weeks in 21 procedures. Our results showed a longer time (14.3 ± 8.3 weeks) with the plantar approach because closure by sutures following MHR was not conducted, and ulcer management included local treatment.

Several authors^{4,8,9,25} used primary closure of a dorsal incision, leaving the ulcer open and achieving good healing in most cases, with a range between 5.3 and 12 weeks. Our results in patients who underwent dorsal approach also showed a longer time of healing (13.9 ± 12.1 weeks); this could be because our study population comprised patients with DFO, and some of them had moderate limb ischaemia, and the rest of the studies included patients with neuropathic non-healing ulcers.

In our sample, 41% of patients had moderate limb ischaemia without statistical differences between both groups. Revascularisation is an important consideration in the management of DFUs, and it is commonly performed in patients with CLI and DFU and also in patients with less severe arteriopathy.²⁶ In a systematic review,²⁷ the ulcer-healing wide rate obtained after revascularisation ranges widely from 46% to 91% at 1 year. However, in those studies, healing was often a secondary criterion, there was no report of the severity of the disease and no description of the management of the wound. For this reason, the revascularisation in our sample could be useful but probably not determinant for obtaining the outcomes.

The short-term complication more frequently described in the populations undergoing MHR, mainly through a dorsal approach, was post-surgical infection (soft tissue or bone). Wieman et al²⁵ reported post-surgical infection in 10% of cases and Armstrong et al⁸ 18.2%. Post-surgical infection was the short-term complication more frequently found in our study in both cohorts (22%), without differences based on a dorsal or plantar approach. Nevertheless, we found a higher percentage of dehiscence ($P = 0.00$) and haematoma ($P = 0.025$) in the dorsal approach cohort. These complications, directly related to primary closure, could be associated with the post-surgical infection

management and cannot be developed in patients with an open plantar wound.

After MHR surgery, re-ulceration appears to be the most prevalent medium- to long-term complication, widely ranging from 10.3% to 41%^{10,28,29} according to studies based on a plantar approach and from 4.5% to 70%^{4,8,9,25} for dorsal approach. In our study, the percent of re-ulceration in both groups is similar (43% vs 53%), and these rates should not be underestimated. The value is closer than that obtained by Molines-Barroso et al¹⁰ at 41% and Sanz-Corbalan et al¹² at 46.7% because the surgery procedure, follow-up time of the sample, and the demographic and biomechanical characteristics of the patients are similar. Although patients were subjected to an intensive follow-up programme, the results show a relatively high re-ulceration frequency (47%). This concern must be taken into account when indicating an MHR, especially in non-specialised centres or when there is no experience in designing individualised offloading treatments, because these numbers may increase considerably over time. At recruitment, our study population showed a high proportion of previous amputations and structured joint deformities; this leads to differences in the risk of re-ulceration compared with a healthy population with no deformities or previous amputations.

Of the patients, 4.5% underwent minor amputation after MHR according to the study by Armstrong et al,⁸ while Wieman et al²⁵ reported that 7.8% of patients ended up undergoing major amputation. We found a higher percent of minor amputations in the dorsal approach cohort (29%) during the follow up ($P = 0.022$), which could be a late complication when dehiscence or haematoma are not resolved. The dorsal approach could compromise toe viability because vessel damage causes haematoma, which facilitates digital necrosis or infection. Minor amputation is a complication to consider when opting for MHR through the dorsal approach.

Some studies^{30,31} included patients with superficial recurrent neuropathic ulcers that were often treated with metatarsal osteotomy. This procedure maintains a metatarsal parabola and allows for a relatively normal transfer of weight to the adjacent metatarsals, which prevents the development of transfer ulcers.

When the metatarsal head is involved in an infection and excision is required, MHR is necessary, and a greater transfer of weight-bearing forces occurs to the adjacent metatarsal heads. This is why MHR is not routinely performed for superficial ulcers.³²

Thus, it is important to correctly select the technique and previously evaluate the ulcer to establish the best approach in metatarsal head surgery.

We found that the previous size of the ulcer influenced the type of the approach, whereby for ulcers smaller than 1 cm^2 , the dorsal approach was advised, while for ulcers larger 1 cm^2 , the surgical approach was preferred ($P = 0.034$). In addition, the intervention of ulcers based on

a plantar approach presented more evident bone exposure than that appearing in dorsal approach interventions with a previous positive PTB test ($P = 0.032$).

Ulcers were deeper and larger in cases of plantar approach than in cases of dorsal approach. MHR is more feasible, and ulcerectomy is advisable when the plantar approach is used. Furthermore, keeping the ulcer open benefits wound drainage and reduces post-surgical complications. Ulcers smaller than 1 cm² allow easier intervention through dorsal approach in cases of minor plantar trauma and surgical injury.

The retrospective analysis of the study shows as limitations the selection of the sample and the fact that the procedure could not be evaluated before surgery. As we have not included the antibiotic used pre-procedure and post-procedure, we could not analyse the influence, or lack thereof, on the post-surgical complications.

The main strength is that it is the first study that compares two types of approaches to MHR in patients with DFO and describes the associated complications. It would help surgeons decide on the approach in each case.

In conclusion, the healing time of the post-surgical ulcer complicated with osteomyelitis following MHR is similar in cases of the dorsal or plantar approach. Nevertheless, the dorsal approach was adopted for smaller and shallower ulcers, but more complications developed in follow up than plantar approach cases in MHR procedures complicated with osteomyelitis.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to report.

ORCID

Aroa Tardáguila-García  <https://orcid.org/0000-0001-5650-7351>

Irene Sanz-Corbalán  <https://orcid.org/0000-0003-2857-2564>

Raúl J. Molines-Barroso  <https://orcid.org/0000-0002-7365-1387>

Francisco J. Álvaro-Afonso  <https://orcid.org/0000-0003-4674-3822>

Yolanda García-Álvarez  <https://orcid.org/0000-0003-1424-5087>

José L. Lázaro-Martínez  <https://orcid.org/0000-0001-6110-0265>

REFERENCES

- Lazaro-Martínez JL, Tardáguila-García A, García-Klepzig JL. Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(2):100-108.
- Shabbazian H, Yazdanpanah L, Latifi SM. Risk assessment of patients with diabetes for foot ulcers according to risk classification consensus of international working group on diabetic foot (IWGDF). *Pak J Med Sci*. 2013;29(3):730-734.
- Lavery LA, Peters EJG, Armstrong DG, Wendel CS, Murdoch DP, Lipsky BA. Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83(3):347-352.
- Griffiths GD, Wieman TJ. Metatarsal head resection for diabetic foot ulcers. *Arch Surg*. 1990;125(7):832-835.
- Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martínez JL, Alvaro-Afonso FJ, Molines-Barroso R. Conservative surgery of diabetic forefoot osteomyelitis: how can I operate on this patient without amputation? *Int J Low Extrem Wounds*. 2015;14(2):108-131.
- Patel VG, Wieman TJ. Effect of metatarsal head resection for diabetic foot ulcers on the dynamic plantar pressure distribution. *Am J Surg*. 1994;167(3):297-301.
- Armstrong DG, Fiorito JL, Leykum BJ, Mills JL. Clinical efficacy of the pan metatarsal head resection as a curative procedure in patients with diabetes mellitus and neuropathic forefoot wounds. *Foot Ankle Spec*. 2012;5(4):235-240.
- Armstrong DG, Rosales MA, Gashi A. Efficacy of fifth metatarsal head resection for treatment of chronic diabetic foot ulceration. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2005;95(4):353-356.
- Kalantar Motamedi A, Ansari M. Comparison of metatarsal head resection versus conservative Care in Treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *J Foot Ankle Surg*. 2017;56(3):428-433.
- Molines-Barroso RJ, Lazaro-Martínez JL, Aragon-Sanchez J, García-Morales E, Benoit-Montesinos JV, Alvaro-Afonso FJ. Analysis of transfer lesions in patients who underwent surgery for diabetic foot ulcers located on the plantar aspect of the metatarsal heads. *Diabet Med*. 2013;30(8):973-976.
- Molines-Barroso RJ, Lazaro-Martínez JL, Aragon-Sanchez J, García-Morales E, Carabantes-Alarcon D, Alvaro-Afonso FJ. The influence of the length of the first metatarsal on the risk of ulceration in the feet of patients with diabetes. *Int J Low Extrem Wounds*. 2014;13(1):27-32.
- Sanz-Corbalán I, Lazaro-Martínez JL, Aragon-Sanchez J, García-Morales E, Molines-Barroso R, Alvaro-Afonso FJ. Analysis of ulcer recurrences after metatarsal head resection in patients who underwent surgery to treat diabetic foot osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds*. 2015;14(2):154-159.
- Armstrong DG, Frykberg RG. Classifying diabetic foot surgery: toward a rational definition. *Diabet Med*. 2003;20(4):329-331.
- Aragon-Sanchez J, Lipsky BA, Lazaro-Martínez JL. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? *Diabet Med*. 2011;28(2):191-194.
- Papanas N, Ziegler D. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. *J Diabetes Complications*. 2011;25(1):44-51.
- Kalani M, Brismar K, Fagrell B, Ostergren J, Jormeskog G. Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 1999;22(1):147-151.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Med Biol*. 2007;19(1):S5-S67.
- Hinchliffe RJ, Brownrigg JRW, Apelqvist J, et al. IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(Suppl 1):37-44.
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):e132-e173.
- Tardáguila-García A, Lazaro-Martínez JL, Sanz-Corbalán I, García-Alvarez Y, Alvaro-Afonso FJ, García-Morales E. Correlation between empirical antibiotic therapy and bone culture results in patients with osteomyelitis. *Adv Skin Wound Care*. 2018;1.
- Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(Suppl 1):225-231.
- World Medical Association. World medical association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194.
- García-Morales E, Lazaro-Martínez JL, Aragon-Sanchez J, Cecilia-Matilla A, García-Alvarez Y, Benoit-Montesinos JV. Surgical complications associated with primary closure in patients with diabetic foot osteomyelitis. *Diabet Foot Ankle*. 2012;3.
- Piaggini A, Schipani E, Campi F, et al. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial. *Diabet Med*. 1998;15(5):412-417.
- Wieman TJ, Mercke YK, Cerrito PB, Taber SW. Resection of the metatarsal head for diabetic foot ulcers. *Am J Surg*. 1998;176(5):436-441.
- Vouillarmet J, Bourron O, Gaudric J, Lermusiaux P, Millon A, Hartemann A. Lower-extremity arterial revascularization: is there any evidence for diabetic foot ulcer-healing? *Diabetes Metab*. 2016;42(1):4-15.





27. Hinchliffe RJ, Brownrigg JRW, Andros G, et al. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(Suppl 1):136-144.
28. Martin JD, Delbridge L, Reeve TS, Clagett GP. Radical treatment of mal perforans in diabetic patients with arterial insufficiency. *J Vasc Surg*. 1990;12(3):264-268.
29. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Curci V, Somalvico F. Feasibility and effectiveness of internal pedal amputation of phalanx or metatarsal head in diabetic patients with forefoot osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg*. 2012;51(5):593-598.
30. Tamir E, Finestone AS, Avisar E, Agar G. Mini-invasive floating metatarsal osteotomy for resistant or recurrent neuropathic plantar metatarsal head ulcers. *J Orthop Surg Res*. 2016;11(1):78.
31. Tillo TH, Giurini JM, Habershaw GM, Chrzan JS, Rowbotham JL. Review of metatarsal osteotomies for the treatment of neuropathic ulcerations. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1990;80(4):211-217.
32. Rosenblum BI, Pomposelli FB, Giurini JM, et al. Maximizing foot salvage by a combined approach to foot ischemia and neuropathic ulceration in patients with diabetes. A 5-year experience. *Diabetes Care*. 1994;17(9):983-987.

How to cite this article: Tardáguila-García A, Sanz-Corbalán I, Molines-Barroso RJ, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, Lázaro-Martínez JL. Complications associated with the approach to metatarsal head resection in diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J*. 2018; 1–6. <https://doi.org/10.1111/iwj.13055>

10.7.4. Optimal management of diabetic foot osteomyelitis: challenges and solutions

Optimal management of diabetic foot osteomyelitis: challenges and solutions

This article was published in the following Dove Press journal:
Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy

José Luis Lázaro Martínez 
Yolanda García Álvarez 
Aroa Tardáguila-García 
Esther García Morales 

Instituto de Investigación Sanitaria del
Hospital Clínico San Carlos, Universidad
Complutense de Madrid, Madrid 28040,
Spain

Purpose: Diabetic foot osteomyelitis (DFO) is the most frequent infection associated with diabetic foot ulcers, occurs in >20% of moderate infections and 50%–60% of severe infections, and is associated with high rates of amputation. DFO represents a challenge in both diagnosis and therapy, and many consequences of its condition are related to late diagnosis, delayed referral, or ill-indicated treatment. This review aimed to analyze the current evidence on DFO management and to discuss advantages and disadvantages of different treatment options.

Methods: A narrative review of the evidence was begun by searching Medline and PubMed databases for studies using the keywords “management”, “diabetic foot”, “osteomyelitis”, and “diabetic foot osteomyelitis” from 2008 to 2018.

Results: We found a great variety of studies focusing on both medical and surgical therapies showing a similar rate of effectiveness and outcomes; however, the main factors in choosing one over the other seem to be associated with the presence of soft-tissue infection or ischemia and the clinical presentation of DFO.

Conclusion: Further randomized controlled trials with large samples and long-term follow-up are necessary to demonstrate secondary outcomes, such as recurrence, recurrent ulceration, and reinfection associated with both medical and surgical options.

Keywords: diabetic foot, diabetic foot infection, bone infection, diabetic foot ulcers

Introduction

Diabetic foot ulcers (DFUs) are a complication of diabetes mellitus caused by external or internal trauma associated with different stages of diabetic neuropathy and peripheral vascular disease.¹

The most serious consequence of DFUs is major or minor amputation.² Major amputation has been related to a dramatic loss in the life expectancy of these patients, which places them at risk of higher mortality rates than colon, prostate, and breast cancers or Hodgkin's disease.³

The most frequent causes of amputation in patients with DFUs are ischemia and infection.⁴ Diabetic foot infection (DFI) remains the most frequent diabetic complication, affecting 60% of DFUs, sometimes requires hospitalization, and is the most common precipitating event leading to amputations.^{5–7}

Managing infection requires careful attention to have a proper and early diagnosis of the condition, obtain appropriate specimens for culture, thoughtfully select empirical and then definitive antimicrobial therapy, quickly determine when surgical interventions are needed, and provide all other necessary types of wound care.⁴

Correspondence: José Luis Lázaro Martínez
Instituto de Investigación Sanitaria del
Hospital Clínico San Carlos, Universidad
Complutense de Madrid, 3 Plaza de Ramón
de y Cajal, Unidad de Pie Diabético, Madrid
28040, Spain
Tel +34 913 941 554
Fax +34 91 394 2203
Email diabetes@ucm.es

submit your manuscript | www.dovepress.com

DovePress

<http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S181198>

Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2019:12 947–959

947

© 2019 Lázaro Martínez et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <http://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<http://www.dovepress.com/terms.php>).

Osteomyelitis (OM) is the most frequent infection of DFUs, occurs in >20% of moderate infections and 50%–60% of severe infections, and is associated with high rates of amputation.⁸

Diabetic foot OM (DFO) typically involves the forefoot (the most common location of DFUs) and develops by contiguous spread from overlying soft tissue and penetration through cortical bone and into the medullary cavity.⁹

Traditionally, DFO has been considered a complex and difficult-to-treat infection, with a high rate of relapse,¹⁰ and is one of the most controversial issues when dealing with diabetic foot syndrome.¹¹

Despite the seriousness of this complication, unfortunately there are no agreed-upon guidelines for the management of DFO, and this is one of the most controversial and challenging problems in the field. The International Working Group on the Diabetic Foot recognized that DFO was an area in which guidelines for diagnosis and treatment (which could be modified according to the availability of local services and resources in different centers and communities) were needed.^{11,12}

DFO represents a challenge in both diagnostic and therapeutic aspects, and many consequences of its condition are related to late diagnosis, delayed referral, or ill-indicated treatment.

This review aimed to analyze the evidence on the management of DFO and to discuss different options, challenges, and needs regarding this issue.

Methods

A narrative revision of the evidence was performed, focusing on treatment options of medical therapy (type, route, and duration of antibiotics), surgical therapy, and coadjuvant therapy for DFO.

Search strategy

PubMed, Cochrane Library, and Web of Science were searched in December 2018 for retrospective and prospective studies and randomized controlled trials (RCTs) published from January 2008 to December 2018. Databases were searched using the keywords “management”, “diabetic foot”, “osteomyelitis”, and “diabetic foot osteomyelitis”. Searches were filtered for studies published in English.

Selection of studies

Two independent reviewers screened all titles and abstracts for eligibility based on predefined inclusion criteria (EGM and YGA). If the eligibility criteria were

unclear based on this first screening, the full text was obtained for further evaluation. A third reviewer resolved disagreements (JLM).

We included studies published in English and Spanish. The studied population of the studies was defined as subjects with diagnoses of DFO. We limited our review from interventions to therapeutic modalities, excluding diagnostic, preventive, or educational interventions. We did not limit the care setting of the included studies. Reference lists of all retrieved studies were cross-checked for additional reports. Abstracts of all studies were reviewed to exclude articles meeting our exclusion criteria. Full-text reviews were performed to determine whether the remaining studies met the inclusion criteria.

Exclusion criteria were unoriginal articles, including letters or comments, case series, and studies without available data for analysis. Additionally, references of narrative and systematic reviews were scrutinized for additional articles.

A total of 194 records were initially identified by the literature search. At the end of the screening process, 24 studies met the inclusion criteria. The distribution of studies was medical treatment (n=9), surgical treatment (n=9), medical and surgical treatment (n=3), and adjuvant therapies (n=3; Figure 1).

Diabetic foot osteomyelitis–treatment options: evidence analysis

Medical treatment

The literature shows that the traditional treatment of DFO has been the resection of necrotic and infected bone. However, there were some studies that demonstrated highest remission rates when patients with DFO were treated exclusively with antibiotics. Probably, the main limitation for supporting this therapeutic option is that these studies^{13,14} were retrospective and did not include sufficient posttreatment follow-up (at least 12 months) to detect episodes of new DFO and/or recurrent ulceration. Nowadays, there is an increasing tendency toward nonsurgical therapy for DFO.¹⁵

According to the most accepted guidelines,^{4,16} there is a consensus about when nonsurgical treatment can be tried firstly. These criteria are:

- There is no persisting sepsis associated with DFO.
- Patient can receive and tolerate appropriate antibiotic therapy.
- The degree of bone destruction has not caused irretrievable compromise to foot mechanics.

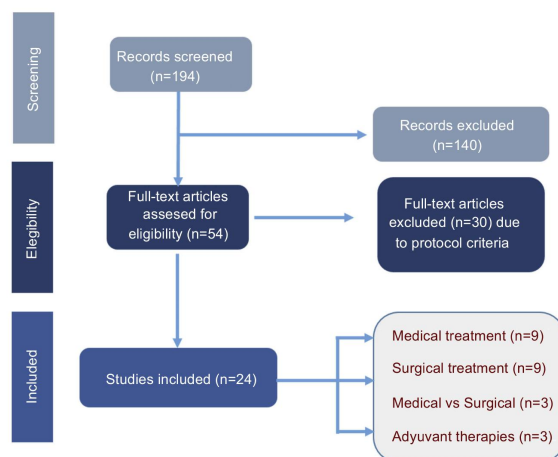


Figure 1 Flow of studies through the review.

- The patient prefers to avoid surgery.
- The patient's comorbidities confer high risk to surgery.
- There are no contraindications to prolonged antibiotic therapy.
- Surgery is not otherwise required in adjacent soft-tissue infection or necrosis.
- Infection is confined to small forefoot lesions that are easily off-loaded.
- Patients have good vascular status that allows drug spreading and tissue availability.
- No adequately skilled surgeon is available.
- Operating room and other surgical facilities are not available.
- Surgery cost prohibits the patient from undergoing the surgery.

The main advantages of medically treating DFO are absence of biomechanical changes that increase recurrent ulceration rates by pressure transfer to other foot locations that may occur after surgical procedures,¹⁷ the absence of available expert surgeons or surgical facilities needed,¹⁶ and a better cost-effective profile by reducing the risk and hospitalization associated with the surgical procedures. However, it has limitations, which include the risk of recurrent infections due to remaining infected bone, the risk of recurrent ulceration due to the persistence of the

bone deformity at the origin of the FU, and toxicity and adverse effects related to prolonged administration of the antibiotic, eg, the development of bacterial resistance or the risk of *Clostridium difficile* disease.^{16,18–21}

Recent literature corroborates antibiotics as the first-line treatment, especially from small forefoot lesions that are easy to off-load and in cases where surgery leads to destabilization of foot mechanics,^{16,22} however, some forefoot locations, such as the metatarsal area, have shown higher risks of complications than other forefoot locations.²³

Based on studies that analyzed medical treatment,^{18,22–30} good remission rates have been demonstrated —>63.5%–82.3%^{23,25} — that can be assumed to be a positive response to treatment. However, there are problems when it comes to transfer to clinical practice, due to the lack of consensus on the duration, route of administration, and diagnostic criteria for bone infection.

Almost 80% of studies based on medical treatment of DFO have been retrospective, and there has only been one RCT, which demonstrated that for appropriately selected patients, antibiotic therapy without surgery was effective²² (Figure 2). Game and Jeffcoate²⁵ provided the highest remission rates of patients with DFO treated with a broad-spectrum antibiotic regimen chosen empirically. The criteria used to define remission was survival of the patient with an intact limb at 12 months after the physician considered that bone infection

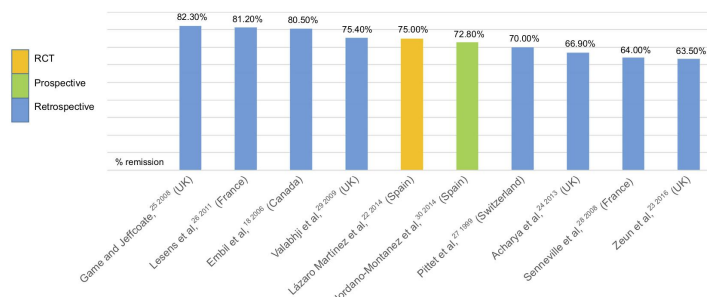


Figure 2 Distribution of rates of remission of diabetic foot osteomyelitis with antibiotic treatment.

had been eradicated, but without any imaging tests performed for confirmation. Studies that performed microbiological bone culture to establish antibiotic regimens using antibiograms presented DFO-remission rates of 64%,²⁸ 72.8%,³⁰ and 81.2%.²⁶ The difference between remission rates could be associated with the methods used in obtaining bone samples, ie, by means of percutaneous biopsy in the first study and then bone debridement of the ulcer in the other two studies. In general, they reported successful treatment without surgical treatment with remission in approximately two-thirds of cases.

Additionally, some studies have investigated other parameters associated with good DFO outcomes, which include a decrease in inflammatory biomarkers, such as erythrocyte-sedimentation rate (ESR) and CRP,^{31–33} bone remineralization on plain radiography, and complete healing of any overlying soft-tissue wounds.⁹ However, comparison of these studies is difficult, due to the variability in protocols in antibiotic prescription and the lack of inflammatory markers or radiological evidence for confirmation.

How to choose antibiotics and route of administration

For many years, antibiotic therapy for DFO was administered intravenously for prolonged periods.³⁴

However, in the last few years, two reviews of the literature did not find any statistically significant difference between oral and parenteral administration of antibiotics for the treatment of OM if bacteria were sensitive to the antibiotic administered.^{35,36}

On the other hand, interesting pharmacokinetic data have shown that antibiotics that reach the highest bone:serum concentration ratios (ie, fluoroquinolones, sulfonamides, cyclins, macrolides, rifampin, fusidic acid, and oxazolidinones) are also those with the highest bioavailability during oral administration of these agents.³⁶

In a review conducted in 2017,³⁷ Senneville et al said that it is logical that preference be given to antibiotics that exhibit high diffusion into the bone (ie, a bone:blood ratio >0.3) and have good oral bioavailability (ie, >90%), due to the prolonged duration of treatment that is usually recommended in these settings and the chronic nature of bone infection that is encountered in patients with DFO.

The selection of an antibiotic agent to treat DFO should begin with the selection of agents that cover the presumed pathogens tested. Bone culture provides the most accurate microbiological information, and surgical or percutaneous bone biopsy is the optimal method of obtaining a sample of uncontaminated bone.^{37,38}

Combinations of two agents with high oral availability and bone diffusion have been shown to treat DFO. Rifampicin, fluoroquinolone (ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, or moxifloxacin), and β -lactam-fluoroquinolone combinations seem appropriate for the treatment of *Staphylococcus*-induced and Gram-negative DFO.^{28,39,40}

However, this may be limited, due to the risk of occurrence of adverse events, with antibiotics being hepatotoxic and nephrotoxic in patients who are likely to have comorbidities and who receive multiple treatments. Therefore, we must take into account daily doses and potential adverse events of antibiotics with satisfactory oral bioavailability and bone diffusion for the treatment of patients with DFO.^{36,41}

Duration of antibiotic regimen

Lengthy antibiotic treatment has been usual in retrospective studies and case series published on the medical treatment of DFO. Embil et al¹⁸ reported a mean duration of oral antimicrobial therapy of 40±30 weeks. Valabhji et al²⁹ reported a median duration of antibiotics of 24 (12–48) weeks.

However, in the last decade, studies with better methodological designs began to show shorter antibiotic treatments for DFO.²⁸ In a retrospective study, Senneville et al²⁸ described a mean duration of antibiotic treatment of 11.5±4.21 weeks. Game and Jeffcoate²⁵ reported a mean duration of initial empirical treatment with oral and intravenous antibiotics of 61 days (range 3–349 days) and 16 days (range 1–44 days).²⁶ In a study of 77 patients with microbiological results from bone biopsy, Lesens et al²⁶ reported that 34% received treatment for 6 weeks, 36% for 9 weeks, and 30% for 12 weeks or more. Even so, the methodological variability among these series does not allow easy comparison, and conclusions cannot be drawn about the period of antibiotic treatment.

For this reason, in 2012 an Infectious Diseases Society of America guideline⁴ provided recommended durations of antibiotic treatment: short duration (2–5 days) when a radical resection does not leave a residual infected tissue and prolonged treatment (≥4 weeks) when there remains an infected and/or necrotic bone.

As such, after prolongation of antibiotic therapy after debridement for >6 weeks and administration of an intravenous treatment for more than a week, it seems likely that the residual bone in the sea is vital; therefore, it can be treated more quickly than bones that are infected with necrosis.

A short time later, Tone et al⁴² published the first trial comparing 6 weeks versus 12 weeks of treating DFO medically. The authors performed microbiological analysis of bacterial isolates and chose a specific antibiotic regimen. There were no significant differences in remission rates between groups (60% versus 70%, $P=0.50$), but significantly fewer adverse events with the shorter treatment. It has been shown that antibiotic treatment can lead to kidney failure in more than a quarter of patients.⁴³

Because the concept of DFO remission is subjective, recently Vouillarmet et al⁴⁴ examined the utility of white blood cell (WBC) single-photon-emission computed tomography (SPECT)/CT as a predictive marker of DFO remission after 6 weeks of medical treatment of patients with DFO. Among the 45 patients, 51.1% had a negative WBC SPECT/CT after 6 weeks of antibiotic therapy. During 12 months of

follow-up, there was no relapse in any patient with a negative WBC SPECT/CT. In the total sample, the remission rate of DFO was 84.4%, and the sensitivity of WBC SPECT/CT at 12 weeks to predict remission was 100%.

In conclusion, more trials are urgently needed to extend the results of the first and only RCT published,⁴² in which a 6-week course of antibiotics was not inferior to a longer course and to determine duration of antibiotics in the management of OM when it is associated with soft-tissue infection. Given the high rate of recurrences observed in patients with DFOs, it seems more appropriate to consider treatment success as a remission of all signs of infection, including imaging assessment by the year following the end of treatment.^{4,9}

Key points: medical treatment

The duration of antibiotic treatment should not exceed 6 weeks.

Oral administration has shown more successful results than parenteral.

Medical treatment performed must be based on the bacteria identified during bone sampling whenever possible (percutaneous biopsy is the safest method, but requires professional training).

Prolonged treatment with antibiotics could be a limitation in patients with infection caused by complicated, anticoagulated, or multiresistant bacteria.

The worldwide increase in the prevalence of multiresistant bacteria could affect the choice of medical treatment. This concern may favor preference for bone-infected resection for the safety of the patient and decreased complications in the near future.

Surgical treatment

Despite the published studies on the effectiveness of surgery in OM, the International Working Group on the Diabetic Foot guidelines recommended that surgical intervention in cases of OM accompanied by spreading soft-tissue infection, destroyed soft-tissue envelope, progressive bone destruction on X-ray, or bone protruding through the ulcer should be considered.⁹

In a consensus statement for the initial diagnosis and selection of patients for the surgical management of diabetic forefoot OM, some criteria were defined with a high rate of agreement among the authors, who concluded that surgical treatment of DFO should be performed primarily in certain circumstances:

- DFO with systemic toxicity associated with soft-tissue infection
- substantial cortical destruction, osteolysis, macroscopic bone fragmentation (sequestration), or necrotic bone seen on X-ray
- visible, chronically exposed trabecular bone identified within a forefoot ulcer
- open or infected joint space
- prosthetic heart valves⁴⁵

Surgery is essential in patients with DFI to drain pus, economically resect all necrotic tissues, and drastically reduce biofilm and thus bacteria included inside. However, while surgery may be required urgently for the treatment of soft-tissue infections, OM of the diabetic foot in itself is not a reason for urgent surgery or amputation. The most severe and acute complications related to DFIs, such as gangrene, septicemia, and septic shock, are secondary to soft-tissue infections and/or necrosis of ischemic tissues, rather than to osteoarticular infections.³⁷

Recently, surgical management of DFO has been based on conservative surgery (CS) with the aim of avoiding minor and major amputations.^{46,47} The advantages of surgery as a treatment have long been considered essential in the treatment of DFO, in order to ease the action of the antibiotics and even to replace them when we get poor results by the administration of antibiotics alone. Other factors to consider are micro- and macrovascular complications that compromise blood supply to infected tissue of the foot and characteristics of infected bone that affects principally the cortical part of the bone. All these processes could result in decreased efficacy of antibiotics in these areas. Moreover, intolerance to some antibiotics due to renal or hepatic diseases and the presence of resistant bacteria have been described as potential indications for a surgical approach to DFO. Another advantage of surgical treatment based on CS may be a reduction in duration of antibiotic therapy.⁴⁶ Advantages described by previous studies have been lower amputation rate, high percentage of limb salvage, low risk of recurrence through surgical off-loading, and taking samples for microbiological and histological analysis.^{48,49} Because of these advantages, surgical therapy has been considered a primary option for some authors.^{20,39,46,49–51}

The main disadvantages of surgical procedures are possible occurrence of a transfer syndrome where new ulcers can lead to another complication, including new

bone infection, higher cost, increased operative comorbidity, and occurrence of an unstable foot.^{17,46}

Most studies that have analyzed surgical treatment of OM established different outcomes regarding remission, recurrent ulceration, new episodes of OM, major or minor amputation, and death, but there have been few studies with long-term follow-up and fewer still that compared both treatments prospectively. It has been shown that CS outcomes are largely related to the presence of ischemia or soft-tissue infections.⁵²

There have been several studies and different results on recurrence rate and recurrent ulceration. Aragón-Sánchez et al published a prospective study to determine these and obtained rates of 4.6% and 43%, respectively, for outcomes described. Regarding amputation and mortality rates, the same study obtained rates of 39.5% for minor amputations, 1.2% for major amputation, and 13% during follow-up.⁵² Another prospective study achieved a recurrent-ulceration rate of 41%, and showed that the first metatarsal bone has the highest risk of recurrent ulceration.¹⁷

One of the complications that can occur after surgery is residual OM, and its outcome has been analyzed in several studies. Atway et al⁵³ obtained a 40.7% rate of residual OM; however, in another study this was lower — 16.9%.⁵²

Other studies have found that an aggressive surgical approach against FI, including OM, in hospitalized diabetic patients was associated with a 13% rate of above-ankle amputation.⁵⁴

One of the prognostic factors for surgical management of DFO is the presence of ischemia, necrosis, or soft-tissue infection.⁵⁰ Fuji et al proposed an appropriate surgical treatment for diabetic forefoot OM involving ischemia or moderate–severe soft-tissue infection, and the healing rate of patients with ischemic involvement was 86.6%, with OM recurrence not observed.⁵⁵

Choosing the proper surgical technique for DFO

Some studies have concluded that CS without local or high-level amputation is successful in almost half the cases of DFO.⁵⁰

Choosing different surgical options depends sometimes on the surgeon's skills when working in multidisciplinary teams. A sample of surgical techniques has been provided in resecting bone infection from the forefoot while avoiding amputations. The definitive role of such procedures must be evaluated in prospective trials

addressed by experienced diabetic foot teams.⁴⁷ Many studies have concluded that limited surgery (resection of infected and necrotic bone without amputation) combined with antibiotic therapy may be the most appropriate treatment.^{49,56,57}

Another study that determined the incidence of complications associated with primary closure in surgical procedures performed for DFO compared to those healed by secondary intention concluded that primary surgical closure was not associated with more complications.⁵⁸

Regarding surgical techniques, another recent study has evaluated the recovery time and the development of complications in the dorsal and plantar approach to metatarsal head resections in patients with DFUs complicated by OM. Both approaches rendered similar healing times; however, patients undergoing a dorsal approach developed more postsurgical complications than those undergoing a plantar approach.⁵⁹

Key points: surgical treatment

Guidelines recommend that surgical intervention should be recommended in cases of OM accompanied by spreading soft-tissue infection, destroyed soft-tissue envelope, progressive bone destruction on X-ray, or bone protruding through the ulcer.

Surgical treatment has long been considered essential in the treatment of DFO to ease the action of antibiotics.

CS in the management of DFO is indicated to avoid minor and major amputations.

The main disadvantages of surgical procedures are recurrent ulceration, higher costs, increased operative comorbidity, and occurrence of an unstable foot.

Choosing different surgical options depends sometimes on the surgeon's skills when working in multidisciplinary teams.

Surgical versus medical treatment for DFO

There have been few studies to analyze medical treatment versus surgical treatment, receiving little attention.

Van et al compared outcomes of patients with DFO treated medically or surgically. Surgical patients underwent CS associated with antibiotics, whereas medical patients only received antibiotics.⁴⁶ CS contributed to an increase in healing rate of FUs with OM compared with medical treatment alone.

In a study of patients from four centers in France and Spain, Lesens et al compared outcomes of those with

bone culture-proven *Staphylococcus aureus* DFO who were treated medically (just antibiotic therapy, other than soft-tissue debridement at the bedside) or surgically (operative treatment combined with prolonged antibiotic therapy). Outcomes were similar for the two groups: favorable in 80% in the surgical group and 87% in the medical group.⁶⁰

In another retrospective study with 147 DFO patients, Game and Jeffcoate found that 113 patients treated with antibiotic therapy alone underwent limb amputation (major amputation in six patients and minor amputation in 28), and remission rates were similar in both the surgical and medical groups (78.6% and 82.3%).⁶¹

Tan et al reported a lower rate of above-ankle amputation in patients who underwent debridement or local limited amputation than in patients treated with antibiotic therapy alone, with shorter hospital stay.⁵⁴

The first randomized clinical study prospectively to compare outcomes of patients treated with medical versus surgical approaches for DFO was in 2014, reporting the results of a prospective study that aimed to compare outcomes of patients with DFO treated with antibiotics alone versus patients who underwent CS. At the end of a 12-week posttreatment follow-up, 18 patients (75%) achieved primary healing in the medical group versus 19 patients (86.3%) in the surgical group ($P=0.33$). No difference was found between the two groups regarding time to healing (7 versus 6 weeks) or minor amputations ($P=0.336$). The authors concluded that antibiotics and surgical treatment have similar outcomes in terms of healing rates, time to healing, and short-term complications in patients with neuropathic forefoot ulcers complicated by OM without ischemia or necrotizing soft-tissue infections.²²

In Table 1, major decision criteria for medical versus surgical approaches have been summarized.

A prospective cohort study of efficacy of combined surgical and medical treatment in patients with OM mainly involving the forefoot concluded that combined surgical and medical treatment for DFO can achieve acceptable limb-salvage rates and reduce time to healing, duration of antibiotic treatment, and wound-recurrence rate.⁶²

In conclusion, expert opinion and retrospective studies with low-level evidence often determine how patients are treated, not allowing for a clear and standardized consensus on therapy.⁶³

Despite the existence of published guidelines, approaches to management may vary widely,^{64,65} and different

Table 1 Criteria for selecting primarily antibiotic or surgical approaches for diabetic foot osteomyelitis

Medical	Surgical
<ul style="list-style-type: none"> • Patient too unstable for surgery • Poor postoperative mechanics of foot likely (eg, with midfoot or hindfoot infection) • No other surgical procedures on foot are needed • Infection is confined to small forefoot lesion • No adequately skilled surgeon is available • Surgery costs are prohibitive for the patient • Patient has a strong preference to avoid surgery • No hospitalization • There are no contraindications to prolonged antibiotic therapy 	<ul style="list-style-type: none"> • Foot infection is associated with substantial bone necrosis or exposed joint • There is persisting sepsis • Foot appears to be functionally unsalvageable • Patient is already nonambulatory • Major risks of antibiotic problems • Infecting pathogen is resistant to available antibiotics • Uncorrectable foot ischemia, patient has a strong preference for surgical treatment • Hospitalization

Note: Data from Lipsky et al⁹ and Senneville and Robineau.³⁷

professionals have different views on the choice of antibiotics, route and duration of administration, and place of surgery.⁶⁶

Adjuvant therapies

To date, there are insufficient data to demonstrate the efficacy of different adjuvant therapeutic practices, such as granulocyte growth factors, hyperbaric oxygen therapy, and local antibiotic-delivery systems, in the treatment of DFO.^{67–72}

The serious problem of resistance to positive pathogens and the lack of new antimicrobial agents are the major challenges in the management of these patients. As a solution to this problem, many have chosen local antibiotic-delivery systems.^{73–76}

In theory, the main advantages of local antibiotic-delivery systems are higher levels of antibiotic concentration in the affected area, pharmacokinetic advantages, ability to overcome the possibility of resistant pathogens, and in cases of biodegradable material, avoidance of additional surgical procedures. However, experience in DFO has been limited to case reports and case series, and there are no data that can be used to compare this therapy with standard medical therapy. Therefore, we cannot currently make any specific recommendations on indications or application times for this treatment.⁷⁷

The most recent review on local antibiotic-delivery systems⁷⁸ concluded that they represent a promising pharmaceutical option in the treatment of DFIs. Well-designed randomized clinical trials are required to establish their efficacy and define the framework for their usage. Currently, the role of local antibiotic-delivery systems in treating DFIs is limited and outside routine practice.

Discussion

Both medical and surgical options have been shown to be effective in the treatment of OM.^{21,22,28,37,60,66} However, there are also some criteria where there is consensus on which would be the best initial treatment depending on the characteristics of the patient. In such a way, when OM is associated with soft-tissue infection or ischemia,⁹ both presentation and clinical characteristics are different, and thus also management. Therefore, the first conclusion could be that there is not a single treatment for DFO because it is not a single disease, and its association with soft-tissue infection, ischemia, location, and patient characteristics determines the outcome, regardless of the treatment options.

After analysis of the literature, we can say that there is consensus on when surgical or medical treatment would be the first option in treating DFO.^{9,16,22,37}

However, when we are treating DFO medically, it is necessary to ensure a good antibiotic choice with good bioavailability and proper duration of therapy depending on the characteristics of the patient and the infection,³⁷ assessing dosage,³⁶ since in the absence of a bone-resection therapies, antibiotic treatment should be at least 6 weeks,^{4,42} which is what the literature indicates, and in that case duration and posology will be driven by the characteristics and comorbidities of the patient. In patients with kidney disease, the dosage of antibiotics must be adjusted from bactericidal to bacteriostatic affecting the effectiveness of the antibiotic.

Another barrier to the medical treatment of OM is the exact time as to when antibiotic therapy should be discontinued. The 6-week reference margin collected in the literature is based on a single study.⁴² It does not seem strong enough to support a universal recommendation. There may be patients in whom

antibiotic therapy would have to be extended, but we still do not have the answer about its duration.

Another important limitation regarding the medical treatment of DFO is the difficulty of obtaining a bone sample for microbiological culture, since there are limitations in obtaining culture samples. There are discrepancies with respect to the best way to obtain the sample. Recommendations in the literature for percutaneous bone biopsy are also based on the experience of a single group.⁷⁹ Note that these procedures are difficult to perform, due to training limitations of the professional, the instruments, and the facilities (such resources as an operating room).^{26,80} In such a way, sometimes — especially in primary care, where obtaining bone cultures and even more, percutaneous cultures would be limited — antibiotic treatment is guided blindly, limiting also the beginning of this management. It is important to highlight that better results of DFO with antibiotics have been obtained in studies in which antibiotic selection has been done based on bone culture; therefore, these results cannot be extrapolated to daily practice when patients are treated medically, but without bone-culture confirmation.

Another concern is that the type of DFO that should be treated primarily with antibiotics has a chronic character profile, and could be treated in ambulatory settings (primary care and community), where patients have no access to an expert in infectious diseases, such as an infectious disease specialist or internal medicine specialist.

Being sure that DFO is ruled out is another issue when treating patients exclusively with antibiotics. One study has showed that even when a surgical bone resection is performed, >40% of patients remain infected at bone margins;¹⁷ therefore, after a regimen of medical treatment, we cannot be sure what percentage of residual infections we would have after 6 weeks of treatment recommended by the literature. Probably, the question is: Do we have any inflammatory marker that could indicate DFO remission? Reduction in inflammatory clinical signs cannot be related to resolution of DFO, especially in chronic OM, which is one of the main indications for medical treatment. Additionally, some inflammatory markers, such as CRP, ESR, and procalcitonine may be related to inflammatory responses and not really with bone healing. Only normalization of ESR has demonstrated a potential association with remission of DFO.²²

It is important to take into consideration that when we are treating patients with DFO only with antibiotics, patients should be closely monitored with follow-up to

identify early complications that they may develop during the course of treatment and have a clear picture as to when and where to refer the patient to a skilled surgeon when there are complications in infection. This means that the exclusive management of these patients in a setting where there is no specialized surgeon who can address or resolve complications is logically a limitation, since these patients must be treated by a multidisciplinary team with availability of a skilled surgeon at any given time to solve complications with medical treatment.⁸¹

There has been no any study so far that has analyzed patient compliance when we are treating DFO with antibiotics. We could probably find patients with low adherence to antibiotic regimens, especially in mid- or long-term antibiotic therapy, which means that implementation based on the results of these studies in daily practice could have different outcomes.

Regarding surgical treatment, many authors have defended it as a practically unique and most efficient option for the treatment of OM. However, treating these patients with surgery does not exempt them from major postsurgical complications, the most important of all being recurrent ulceration.¹⁷ It has been demonstrated that the level of recurrent ulceration after resection of a metatarsal head is high, depending on the head that is resected. The choice of technique is also important, as the amount of bone resected is important when it comes to the occurrence of recurrent ulceration.⁸²

On the other hand, the increasing prevalence of lesions with neuroischemic etiology will probably lead to greater surgical contraindications in future, since the patient's vascular status would avoid surgery, especially those that require large debridements.^{9,48} Therefore, another possible barrier to this treatment will be reconciliation of the vascular state with performance of the surgical technique, especially for patients who undergo revascularization, with deficient levels of vascular status to support extensive surgical debridement or extensive articular resection.

Additionally, performing surgical procedures requires specialization of the surgeon to reduce the risk of postsurgical complications,^{83,84} especially recurrent ulceration.⁸⁵ CS has been described as an efficient and safe alternative for these patients,⁴⁷ but requires knowledge of specific techniques of the foot, which makes it difficult to transfer this treatment to other surgical specialties, such as general surgery, plastic surgery, vascular surgery, or other types that lack experimentation with surgical techniques in the foot.

Moreover, cost is another limitation, especially in certain settings, where the patient must assume costs related to treatment, or certain countries, where there are few resources and access to surgical management, increasing the cost in a substantial way and thus reducing the chances of these patients, who generally have a low socioeconomic level, and access to it in those countries where there is no universal management coverage is complicated.

Tips, challenges, and solutions

Any professional who manages DFO must bear in mind that it is a disease that has several clinical presentations and therapy will be influenced mainly by the presence of both soft-tissue and necrotizing infections, vascular disease, and ulcer location. When associated soft-tissue infection spreads quickly and is located at the mid- or rearfoot, surgery is mandatory.

DFO with a chronic course confined at the forefoot, associated with small DFUs, with good vascular status patient-compliance profile, and that is easy to off-load could be treated primarily by antibiotics. However, close follow-up and limitation of antibiotic duration therapy be considered during treatment. If medical therapy does not resolve bone infection or if a complication appears, a surgical option should be offered to the patient.

In cases where ulcers expose joint cartilage or there is clear visualization of the bone, most publications have shown that the possibility of the bone getting covered by new tissue is very low; therefore, in these cases, it would be more advisable to manage these patients through bone resection.

More RCTs are needed, though probably the main limitation would be related to the selection of patients as homogeneous as possible, which would suffer infections with similar bacteria, since, depending on the type of bacteria, the response to antibiotics would be different, and conditioning management of patients based on the microbiological variability of DFO.

Further RCTs with large samples and long-term follow-up are needed. Much research has been done on post-operative complications where surgical treatment has been applied, but medical treatment studies have had brief follow-up. It would also be interesting to know what happens in this group of patients in long-term follow-up to evaluate all possible complications they may have, such as recurrence, recurrent ulceration, or the development of new infections.

With medical or surgical treatment, in both options, being ready appears more than reasonable when we are

treating patients with DFO, which means a multidisciplinary approach is necessary in this kind of patient to avoid complications.

Acknowledgments

We want to acknowledge to Angellie D Fern for the professional english editing and the proofreading of the manuscript. This research received no grants from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

1. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293(2):217–228. doi:10.1001/jama.293.2.217
2. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366(9498):1719–1724. doi:10.1016/S0140-6736(05)67698-2
3. Schofield CJ, Libby G, Brennan GM, et al. Mortality and hospitalization in patients after amputation: a comparison between patients with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(10):2252–2256. doi:10.2337/dc06-0926
4. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):e132–e173. doi:10.1093/cid/cis346
5. Pecoraro RE, Ahroni JH, Boyko EJ, Stensel VL. Chronology and determinants of tissue repair in diabetic lower-extremity ulcers. *Diabetes*. 1991;40(10):1305–1313.
6. Reiber GE, Pecoraro RE, Koepsell TD. Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus. A case-control study. *Ann Intern Med*. 1992;117(2):97–105.
7. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis*. 2007;44(4):562–565. doi:10.1086/511036
8. Lipsky BA. Bone of contention: diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):528–530. doi:10.1086/590012
9. Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Diggle M, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(Suppl 1):45–74. doi:10.1002/dmrr.2699
10. Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(Suppl 1):S145–S161. doi:10.1002/dmrr.836
11. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004;39(7):885–910. doi:10.1086/424846
12. Lipsky BA. International consensus group on d, treating the infected diabetic f. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(Suppl 1):S68–S77. doi:10.1002/dmrr.453
13. Yadlapalli N, Vaishnav A, Sheehan P. Conservative management of diabetic foot ulcers complicated by osteomyelitis. *Wounds*. 2002;14:31–35.

14. Embil J. The management of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetic Foot*. 2000;3:76–84.
15. Mutluoglu M, Lipsky BA. Non-surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(8):668. doi:10.1016/S2213-8587(16)30141-3
16. Lipsky BA. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question? *Diabetes Care*. 2014;37(3):593–595. doi:10.2337/dcl3-2510
17. Molines-Barroso RJ, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E, Benoit-Montesinos JV, Alvaro-Afonso FJ. Analysis of transfer lesions in patients who underwent surgery for diabetic foot ulcers located on the plantar aspect of the metatarsal heads. *Diabet Med*. 2013;30(8):973–976. doi:10.1111/dme.12202
18. Embil JM, Rose G, Trepan E, et al. Oral antimicrobial therapy for diabetic foot osteomyelitis. *Foot Ankle Int*. 2006;27(10):771–779. doi:10.1177/107110070602701003
19. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab*. 2008;34(2):87–95. doi:10.1016/j.diabet.2007.09.005
20. Henke PK, Blackburn SA, Wainess RW, et al. Osteomyelitis of the foot and toe in adults is a surgical disease: conservative management worsens lower extremity salvage. *Ann Surg*. 2005;241(6):885–92; discussion 92–4.
21. Aragon-Sanchez J, Lipsky BA. Modern management of diabetic foot osteomyelitis. The when, how and why of conservative approaches. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(1):35–50. doi:10.1080/14787210.2018.1417037
22. Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care*. 2014;37(3):789–795. doi:10.2337/dcl3-1526
23. Zeun P, Goody C, Nunney I, Dhatriya K. Predictors of outcomes in diabetic foot osteomyelitis treated initially with conservative (non-surgical) medical management: a retrospective study. *Int J Low Extrem Wounds*. 2016;15(1):19–25. doi:10.1177/1534734615596892
24. Acharya S, Soliman M, Egun A, Rajbhandari SM. Conservative management of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(3):e18–e20. doi:10.1016/j.diabres.2013.06.010
25. Game FL, Jeffcoate WJ. Primarily non-surgical management of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(6):962–967. doi:10.1007/s00125-008-0976-1
26. Lesens O, Desbief F, Vidal M, et al. Culture of per-wound bone specimens: a simplified approach for the medical management of diabetic foot osteomyelitis. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(2):285–291. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03194.x
27. Pittet D, Wyssa B, Herter-Clavel C, Kursteiner K, Vaucher J, Lew PD. Outcome of diabetic foot infections treated conservatively: a retrospective cohort study with long-term follow-up. *Arch Intern Med*. 1999;159(8):851–856.
28. Senneville E, Lombart A, Beltrand E, et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2008;31(4):637–642. doi:10.2337/dco7-1744
29. Valabhji J, Oliver N, Samarasinghe D, Mali T, Gibbs RG, Gedroyc WM. Conservative management of diabetic forefoot ulceration complicated by underlying osteomyelitis: the benefits of magnetic resonance imaging. *Diabet Med*. 2009;26(11):1127–1134. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02828.x
30. Jordano-Montanez Q, Muniz-Tatay M, Viade-Julia J, et al. [Diabetic foot osteomyelitis: is conservative treatment possible?]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(9):555–559. doi:10.1016/j.eimc.2014.03.012
31. Alfadda A, Malabu UH, El-Desouki MI, et al. Treatment of Graves' hyperthyroidism—prognostic factors for outcome. *Saudi Med J*. 2007;28(2):225–230.
32. Malabu UH, Al-Rubeaan KA, Al-Derewish M. Diabetic foot osteomyelitis: usefulness of erythrocyte sedimentation rate in its diagnosis. *West Afr J Med*. 2007;26(2):113–116.
33. Ertugrul BM, Savk O, Ozturk B, Cobanoglu M, Oncu S, Sakarya S. The diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: examination findings and laboratory values. *Med Sci Monit*. 2009;15(6):CR307–CR312.
34. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. 3. Osteomyelitis associated with vascular insufficiency. *N Engl J Med*. 1970;282(6):316–322. doi:10.1056/NEJM197002052820606
35. Conterno LO, Da Silva Filho CR. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD004439.
36. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54(3):393–407. doi:10.1093/cid/cir842
37. Senneville E, Robineau O. Treatment options for diabetic foot osteomyelitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(8):759–765. doi:10.1080/14656566.2017.1316375
38. Lavigne JP, Sotto A. Microbial management of diabetic foot osteomyelitis. *Future Microbiol*. 2017;12:1243–1246. doi:10.2217/fmb-2017-0174
39. Venkatesan P, Lawn S, Macfarlane RM, Fletcher EM, Finch RG, Jeffcoate WJ. Conservative management of osteomyelitis in the feet of diabetic patients. *Diabet Med*. 1997;14(6):487–490. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199706)14:6<487::AID-DIA373>3.0.CO;2-Q
40. Senneville E, Yazdanpanah Y, Cazaubiel M, et al. Rifampicin-ofloxacin oral regimen for the treatment of mild to moderate diabetic foot osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48(6):927–930.
41. Boselli E, Allaouchiche B. [Diffusion in bone tissue of antibiotics]. *Presse Med*. 1999;28(40):2265–2276.
42. Tone A, Nguyen S, Devemy F, et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study. *Diabetes Care*. 2015;38(2):302–307. doi:10.2337/dcl4-1514
43. van Asten SAV, Mithani M, Peters EJJ, La Fontaine J, Kim PJ, Lavery LA. Complications during the treatment of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;135:58–64. doi:10.1016/j.diabres.2017.06.002
44. Vouillarmet J, Moret M, Morelec I, Michon P, Dubreuil J. Application of white blood cell SPECT/CT to predict remission after a 6 or 12 week course of antibiotic treatment for diabetic foot osteomyelitis. *Diabetologia*. 2017;60(12):2486–2494. doi:10.1007/s00125-017-4417-x
45. Allahabadi S, Haroun KB, Musher DM, Lipsky BA, Barshes NR. Consensus on surgical aspects of managing osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabet Foot Ankle*. 2016;7:30079. doi:10.3402/dfa.v7.30079
46. Van GH, Siney H, Danan JP, Sachon C, Grimaldi A. Treatment of osteomyelitis in the diabetic foot: contribution of conservative surgery. *Diabetes Care*. 1996;19(11):1257–1260.
47. Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Alvaro-Afonso FJ, Molines-Barroso R. Conservative surgery of diabetic forefoot osteomyelitis: how can i operate on this patient without amputation? *Int J Low Extrem Wounds*. 2015;14(2):108–131. doi:10.1177/1534734614550686
48. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 infectious diseases society of america clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2013;103(1):2–7.
49. Aragon-Sanchez J. Treatment of diabetic foot osteomyelitis: a surgical critique. *Int J Low Extrem Wounds*. 2010;9(1):37–59. doi:10.1177/1534734610361949
50. Aragon-Sanchez FJ, Cabrera-Galvan JJ, Quintana-Marrero Y, et al. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia*. 2008;51(11):1962–1970. doi:10.1007/s00125-008-1131-8

51. Piaggese A, Schipani E, Campi F, et al. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial. *Diabet Med*. 1998;15(5):412-417. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199805)15:5<412::AID-DIA584>3.0.CO;2-I
52. Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Hernandez-Herrero C, et al. Does osteomyelitis in the feet of patients with diabetes really recur after surgical treatment? Natural history of a surgical series. *Diabet Med*. 2012;29(6):813-818. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03528.x
53. Atway S, Nerone VS, Springer KD, Woodruff DM. Rate of residual osteomyelitis after partial foot amputation in diabetic patients: a standardized method for evaluating bone margins with intraoperative culture. *J Foot Ankle Surg*. 2012;51(6):749-752. doi:10.1053/j.jfas.2012.06.017
54. Tan JS, Friedman NM, Hazelton-Miller C, Flanagan JP, File TM Jr. Can aggressive treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputation? *Clin Infect Dis*. 1996;23(2):286-291.
55. Fujii M, Terashi H, Yokono K. Surgical treatment strategy for diabetic forefoot osteomyelitis. *Wound Repair Regen*. 2016;24(2):447-453. doi:10.1111/wrr.12418
56. Shaikh N, Vaughan P, Varty K, Coll AP, Robinson AH. Outcome of limited forefoot amputation with primary closure in patients with diabetes. *Bone Joint J*. 2013;95-B(8):1083-1087. doi:10.1302/0301-620X.95B8.31280
57. Widatalla AH, Mahadi SE, Shawer MA, Mahmoud SM, Abdelmageed AE, Ahmed ME. Diabetic foot infections with osteomyelitis: efficacy of combined surgical and medical treatment. *Diabet Foot Ankle*. 2012;3:1. doi:10.3402/dfa.v3i0.18809
58. Garcia-Morales E, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Cecilia-Matilla A, Garcia-Alvarez Y, Beneit-Montesinos JV. Surgical complications associated with primary closure in patients with diabetic foot osteomyelitis. *Diabet Foot Ankle*. 2012;3:1. doi:10.3402/dfa.v3i0.19000
59. Tardaguila-Garcia A, Sanz-Corbalan I, Molines-Barroso RJ, Alvaro-Afonso FJ, Garcia-Alvarez Y, Lazaro-Martinez JL. Complications associated with the approach to metatarsal head resection in diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J*. 2019;16(2):467-472.
60. Lesens O, Desbief F, Theis C, et al. Staphylococcus aureus-related diabetic osteomyelitis: medical or surgical management? A French and Spanish retrospective cohort. *Int J Low Extrem Wounds*. 2015;14(3):284-290. doi:10.1177/1534734614559931
61. Game F, Jeffcoate W. MRSA and osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabet Med*. 2004;21(Suppl 4):16-19. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.1424-8.x
62. Widatalla AH, Mahadi SE, Shawer MA, Mahmoud SM, Abdelmageed AE, Ahmed ME. Diabetic foot infections with osteomyelitis: efficacy of combined surgical and medical treatment. *Diabetic Foot Ankle*. 2012;3:18809. doi:10.3402/dfa.v3i0.18809
63. Sagray BA, Malhotra S, Steinberg JS. Current therapies for diabetic foot infections and osteomyelitis. *Clin Podiatr Med Surg*. 2014;31(1):57-70. doi:10.1016/j.cpm.2013.09.003
64. Richard JL, Lavigne JP, Sotto A. Diabetes and foot infection: more than double trouble. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(Suppl 1):46-53. doi:10.1002/dmrr.2234
65. Bakker K, Schaper NC; International Working Group on Diabetic Foot Editorial B. The development of global consensus guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(Suppl 1):116-118. doi:10.1002/dmrr.2254
66. Game FL. Osteomyelitis in the diabetic foot: diagnosis and management. *Med Clin North Am*. 2013;97(5):947-956. doi:10.1016/j.mcna.2013.03.010
67. Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F. Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD006810.
68. Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, et al. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD010318.
69. Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F. Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD006810.
70. Margolin L, Gialanella P. Assessment of the antimicrobial properties of maggots. *Int Wound J*. 2010;7(3):202-204. doi:10.1111/j.1742-481X.2010.00234.x
71. Sun X, Jiang K, Chen J, et al. A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers. *Int J Infect Dis*. 2014;25:32-37. doi:10.1016/j.ijid.2014.03.1397
72. Edwards J, Stapley S. Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD003556.
73. Barth RE, Vogely HC, Hoepelman AI, Peters EJ. 'To bead or not to bead?' Treatment of osteomyelitis and prosthetic joint-associated infections with gentamicin bead chains. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(5):371-375. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.03.008
74. Roeder B, Van Gils CC, Maling S. Antibiotic beads in the treatment of diabetic pedal osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg*. 2000;39(2):124-130.
75. Kumari S, Harjai K, Chhibber S. Efficacy of bacteriophage treatment in murine burn wound infection induced by klebsiella pneumoniae. *J Microbiol Biotechnol*. 2009;19(6):622-628.
76. Mendes JJ, Leandro C, Mottola C, et al. In vitro design of a novel lytic bacteriophage cocktail with therapeutic potential against organisms causing diabetic foot infections. *J Med Microbiol*. 2014;63(Pt 8):1055-1065. doi:10.1099/jmm.0.071753-0
77. Panagopoulos P, Drosos G, Maltezos E, Papanas N. Local antibiotic delivery systems in diabetic foot osteomyelitis: time for one step beyond? *Int J Low Extrem Wounds*. 2015;14(1):87-91. doi:10.1177/1534734614566937
78. Markakis K, Faris AR, Sharaf H, Faris B, Rees S, Bowling FL. Local antibiotic delivery systems: current and future applications for diabetic foot infections. *Int J Low Extrem Wounds*. 2018;17(1):14-21. doi:10.1177/1534734618757532
79. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis*. 2006;42(1):57-62. doi:10.1086/498112
80. Richard JL, Lavigne JP, Got I, et al. Management of patients hospitalized for diabetic foot infection: results of the French OPIDIA study. *Diabetes Metab*. 2011;37(3):208-215. doi:10.1016/j.diabet.2010.10.003
81. Schaper NC, Apelqvist J, Bakker K. Reducing lower leg amputations in diabetes: a challenge for patients, healthcare providers and the healthcare system. *Diabetologia*. 2012;55(7):1869-1872. doi:10.1007/s00125-012-2588-z
82. Molines-Barroso RJ, Lazaro-Martinez JL, Alvaro-Afonso FJ, Sanz-Corbalan I, Garcia-Klepzig JL, Aragon-Sanchez J. Validation of an algorithm to predict reulceration in amputation patients with diabetes. *Int Wound J*. 2017;14(3):523-528. doi:10.1111/iwj.12639
83. Aragon-Sanchez J. Seminar review: a review of the basis of surgical treatment of diabetic foot infections. *Int J Low Extrem Wounds*. 2011;10(1):33-65. doi:10.1177/1534734611400259
84. Armstrong DG, Lipsky BA. Diabetic foot infections: stepwise medical and surgical management. *Int Wound J*. 2004;1(2):123-132. doi:10.1111/j.1742-4801.2004.00035.x
85. Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Alvaro-Afonso FJ, Garcia-Morales E, Garcia-Alvarez Y, Molines-Barroso RJ. The best way to reduce reulcerations: if you understand biomechanics of the diabetic foot, you can do it. *Int J Low Extrem Wounds*. 2014;13(4):294-319. doi:10.1177/1534734614549417

10.7.5. Role of inflammatory markers in the healing time of diabetic foot osteomyelitis treated by surgery or antibiotics

practice

Role of inflammatory markers in the healing time of diabetic foot osteomyelitis treated by surgery or antibiotics

Objective: To analyse the predictive role of inflammatory markers in the healing time of diabetic foot osteomyelitis treated by surgery or antibiotics.

Methods: An observational study of patients with diabetic foot ulcers (DFU) and clinically suspected osteomyelitis. The patients underwent surgical or antibiotic treatment for bone infection in a specialised diabetic foot unit. Blood samples were taken from each patient to analyse biomarkers. The main outcome was the number of weeks until healing occurred.

Results: A total of 116 patients took part in the study. The number of

weeks until healing was similar for both groups (surgical n=96 and antibiotic n=20, treatments). No association was observed among biomarkers as predictors of time-to-healing.

Conclusion: There is not enough evidence to define the prognostic role of inflammatory markers in the healing time of DFUs complicated with diabetic foot osteomyelitis, regardless of the treatment administered.

Declaration of interest: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial or not-for-profit sectors. The authors have no conflicts of interest.

diabetic foot • diabetic foot osteomyelitis • healing • inflammatory markers • ulcer

Diabetic foot osteomyelitis is a frequent and severe complication of diabetic foot and is one of the main causes of limb loss.¹ Indeed, it is well recognised that diabetic foot osteomyelitis complicates a significant proportion of diabetic infections.²

The diagnosis of diabetic foot osteomyelitis usually begins with clinical suspicion of infection.³ An associated soft-tissue infection increases the possibility of a diagnosis of diabetic foot osteomyelitis.³ However, the main challenge in the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis is the possibility of bone infection without clinical manifestations, which occurs in approximately 50% of cases of hard-to-heal diabetic foot osteomyelitis.⁴ There are several tests to confirm the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis in suspected cases, such as probe-to-bone test, radiography, magnetic resonance imaging (MRI) and bone biopsy or pathological analysis of the bone sample.

In addition, laboratory tests are necessary for providing information related to diabetic foot osteomyelitis. The most important biomarker in its diagnosis is the erythrocyte sedimentation rate (ESR).⁵⁻⁸ C-reactive protein (CRP) has limited value compared with ESR.⁹ Clinical examination combined with laboratory tests may also be strong indicators of diabetic foot osteomyelitis, eliminating the need for costly imaging procedures.^{6,10} Several studies^{5-9,11} have researched analytical inflammatory markers that can facilitate diabetic foot osteomyelitis diagnosis, but the data have not been conclusive.

The best treatment for diabetic foot osteomyelitis

remains a matter of debate.¹² Some clinicians defend a surgical approach and deny the use of antibiotic therapy alone.¹²⁻¹⁵ On the other hand, several reports claim that diabetic foot osteomyelitis can be successfully managed with antibiotics alone in selected patients.¹⁶⁻¹⁹ There is only one randomised clinical trial (RCT) that demonstrated similar outcomes in patients with neuropathic forefoot ulcers complicated by osteomyelitis treated with antibiotic and surgical treatments.¹⁶

Some studies have attempted to prove the prognostic value of inflammatory markers or even their use as cure markers for diabetic foot osteomyelitis.^{10,16} Although evidence regarding the value of these parameters is limited, the Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines²⁰ suggest that a decrease in the levels of previously elevated markers may help in the decision to discontinue antibiotic therapy. However, to date, few studies have confirmed that inflammatory markers could be predictors of the progress of diabetic foot osteomyelitis treatment.

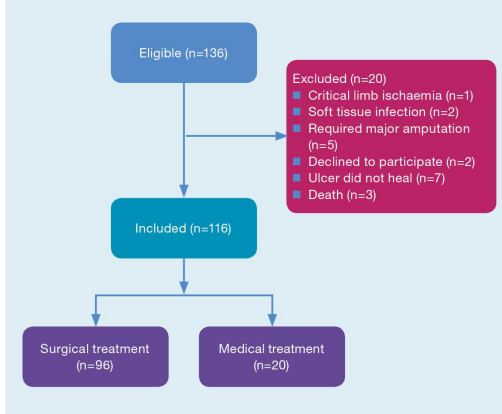
The aim of this study was to analyse the predictive role of initial inflammatory markers in the time-to-healing in diabetic foot osteomyelitis managed by surgical or antibiotic treatment.

Aroa Tardáguila-García,¹ DPM; Yolanda García-Álvarez,¹ DPM, PhD;
Irene Sanz-Corbalán,¹ DPM, PhD; Francisco Javier Álvaro-Afonso,¹ DPM, PhD;
Raúl Juan Molines-Barroso,¹ DPM, PhD; José Luis Lázaro-Martínez,¹ DPM, PhD
*Corresponding author email: yoliens3@hotmail.com

¹ Diabetic Foot Unit, Clínica Universitaria de Podología, Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología, Universidad Complutense de Madrid, Spain.

practice

Fig 1. Flow chart of the patients included in the study



Methods

Between September 2014 and December 2017, a prospective, observational cohort study was conducted. The study involved consecutive patients diagnosed with diabetic foot osteomyelitis and who received surgical or antibiotic treatment to resolve their bone infection at a specialised diabetic foot unit.

Inclusion criteria were as follows: patients with diabetes, aged >18 years; ulcers with an area <5cm²; patients who received surgical or antibiotic treatment for management of diabetic foot osteomyelitis and demonstrated healing of the ulcer; patients who agreed to be included in the study after providing written consent.

Exclusion criteria were patients with diabetic foot osteomyelitis suffering critical limb ischaemia; patients with soft tissue infection only; patients receiving treatment that modified their biochemical profile (oral or parenteral corticosteroids, immunosuppressives or cytotoxic agents); patients with acute Charcot foot; women who were pregnant or lactating; and patients who did not understand the purpose of the study or refused to be included.

Diagnosis of diabetic foot osteomyelitis

The diagnosis of diabetic foot osteomyelitis was established by a combined probe-to-bone test and plain radiography, as previously published.²¹ The probe-to-bone test was performed using metal forceps (Halsted mosquito forceps) and the result was considered positive when the researcher could feel a hard or gritty surface. We considered plain radiographs to be (two standard views) positive for osteomyelitis if they showed cortical disruption, periosteal elevation, a sequestrum or involucrum, or gross bone destruction.

The neurological examination was conducted using a

Semmes-Weinstein 5.07/10g monofilament (Novalab Ibérica, Spain) and a Horwell's biotensiometer (Novalab Ibérica). Neuropathy was diagnosed in patients who did not feel one of the two tests.²² Peripheral arterial disease (PAD) was diagnosed if the patient met the following criteria: absence of both distal pulses (dorsalis pedis and posterior tibial pulse); ankle-brachial pressure index (ABPI) <0.9; in patients with ABPI >1.4 (non-compressible measurement resulting in medial arterial calcification), we considered PAD as toe-brachial pressure index of <0.7 and transcutaneous oxygen pressure (TcPO₂) <30mmHg using a TCM4 transcutaneous monitor (Radiometer Medical, Denmark).^{23,24} Critical limb ischaemia was diagnosed if the patient met the following criteria: absence of both distal pulses and ankle pressure <70mmHg or ABI <0.5 or toe systolic pressure <50mmHg.^{24,25}

Once the patients agreed to enrol in the study, a blood test was performed for the measurement of inflammatory markers at diabetic foot osteomyelitis diagnosis. Inflammatory markers were defined as follows: leucocytosis was defined as a white blood cell (WBC) count >11×10⁹/l; elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) was defined as an ESR >20mm/hour, and elevated C-reactive protein (CRP) was defined as a CRP level of >47.6nmol/l.

Treatment groups: surgical or antibiotic

Patients received either surgical or antibiotic treatment according to previously published recommendations:²⁶

- Group A underwent conservative surgery, defined as procedures in which only infected bone and non-viable soft tissue are removed, but no amputation of any part of the foot is undertaken.²⁷ Bone samples were sent for microbiology and pathology studies for diagnostic confirmation of diabetic foot osteomyelitis. All surgical procedures were performed by the same surgeon. All patients received postoperative antibiotic treatment according to the results of an antibiogram. If the culture result was negative, the antibiotic treatment was prescribed according to IDSA guideline recommendations,²⁰ for one week after surgery.
- Group B underwent antibiotic treatment, consisting initially of empiric antibiotic therapy,²⁰ which was modified according to the results of an antibiogram (deep ulcer culture).²⁸ If the culture result was negative, the patient maintained the empiric antibiotic treatment prescribed according to IDSA guideline recommendations.²⁰ Samples were collected from every patient by the same physician using an aseptic technique⁷ and were immediately transported to the microbiological laboratory for qualitative microbiological analysis. Researchers used the established protocol for sampling and transport of their facility's microbiology laboratory.²⁹ Antibiotic treatment lasted 90 days.^{16,30} Therapy with antibiotics was discontinued in patients in whom healing occurred before 90 days.

© 2020 MA Healthcare Ltd

practice

Table 1. Baseline clinical data of subjects (n=116)

Variables	Group A (n=96)	Group B (n=20)
Male/female, n (%)	79 (82.3)/17 (17.7)	17 (85.0)/3 (15.0)
Age, years, mean±SD	63.1±10.1	62.0±10.3
Diabetes, years, mean±SD	17.8±12.7	15.8±10.0
Diabetes, type 1/type 2, n (%)	11 (11.5)/85 (88.6)	1 (5.0)/19 (95.0)
Retinopathy, n (%)	28 (29.2)	12 (60.0)
Nephropathy, n (%)	22 (22.9)	5 (25.0)
Neuropathy, n (%)	96 (100.0)	20 (100.0)
PAD, n (%)	39 (40.6)	9 (45.0)
Duration of ulcer, weeks, mean±SD	15.8±34.6	15.0±16.4
Texas classification IIIB/IIID, n (%)	57 (59.4)/39 (40.6)	11 (55.0)/9 (45.0)
Body mass index, kg/m ² , mean±SD	28.3±4.6	28.4±8.8
HbA1c, %, mean±SD	8.2±6.6	7.8±1.7

SD—standard deviation; PAD—peripheral arterial disease; HbA1c—glycated haemoglobin

Table 2. Elevated value of inflammatory markers of patients in each group

Elevated values baseline	Surgical management median [IQR] (n=96)	Medical therapy median [IQR] (n=20)	p-value
WBC n (%)	18 (18.8) 11.9 [11.2–12.6] x 10 ⁹ /l	2 (10.0) 15.3 [14.3–15.0] x 10 ⁹ /l	0.235
ESR n (%)	56 (58.3) 49.0 [28.0–70.0] mm/h	11 (55.0) 40.0 [28.0–71.0] mm/h	0.944
CRP n (%)	56 (58.3) 104.8 [66.7–266.7] nmol/l	13 (65.0) 104.8 [76.2–476.2] nmol/l	0.846

IQR—interquartile range; WBC—white blood cells; ESR—erythrocyte sedimentation rate; CRP—C-reactive protein

Table 3. Time-to-healing data of patients from each group, according to inflammatory markers

	Increased values Mean±SD	Normalised values Mean±SD	p-value
Surgical management (n=96) ^a	WBC (n=18) 17.5±9.3 weeks	WBC (n=75) 15.2±9.3 weeks	0.355
	ESR (n=56) 15.7±7.5 weeks	ESR (n=36) 14.4±9.6 weeks	0.519
	CRP (n=56) 16.4±9.0 weeks	CRP (n=36) 13.3±7.0 weeks	0.076
Medical therapy (n=20)	WBC (n=2) 4.0±2.8 weeks	WBC (n=18) 17.7±12.0 weeks	0.005 ^b
	ESR (n=11) 17.4±13.8 weeks	ESR (n=9) 15.2±10.4 weeks	0.683
	CRP (n=13) 15.9±13.2 weeks	CRP (n=7) 17.1±10.9 weeks	0.827

SD—standard deviation; WBC—white blood cells; ESR—erythrocyte sedimentation rate; CRP—C-reactive protein; ^aSome patients had decreased values or missing data; ^bDifferences were assumed significant at p<0.05 for a confidence interval of 95%

Local treatment of the ulcer was the same for both groups. An antimicrobial dressing was used for two weeks (Actisorb Plus 25; Systagenix, UK); subsequently, the patients were treated according to the wound care protocol of our department. Offloading was conducted using a removable cast walker. Patients were evaluated twice per week.

The main outcome was the time-to-healing. Ulcer healing was defined as complete re-epithelialisation of the ulcer.

Ethical approval

Ethical approval was obtained and the study was completed in accordance with the ethical standards of the responsible committee (14/485-E). Informed, written consent was obtained from each patient. The authors declare that they have conformed to the Declaration of Helsinki code of ethics.³¹

Statistical analysis

Data were entered and processed using SPSS version 22.0 for Macintosh (SPSS, Inc., US). Descriptive analyses were performed. For quantitative variables, the means and standard deviations were calculated, or the median and interquartile range, according to the distribution of the sample. For qualitative variables, the frequency distributions and percentages were calculated. Student's t-test was performed to compare the averages between the time-to-healing and biomarkers. Mann-Whitney U test was performed to compare the medians between elevated values of biomarkers in both treatment groups. Differences were considered significant at p<0.05 for a confidence interval of 95%.

Results

Of the 136 eligible individuals, 116 patients with diabetes who had diabetic foot osteomyelitis were included in the study (Fig 1). Group A had 96 (82.8%) patients, and group B had 20 (17.2%) patients. Available pathology results were collected from 66 (68.8%) with a positive result in 57 (86.4%) patients. The demographic and clinical characteristics of the study population are shown in Table 1. Median time-to-healing was 15.8±9.8 weeks.

In most patients, the ulcer was located on the forefoot. In Group A, 89 (92.7%) patients had the ulcer in the forefoot, five (5.2%) in the midfoot, and two (2.1%) in the hindfoot, whereas in Group B, 18 (90%) patients had an ulcer in the forefoot and two (10%) in the hindfoot.

The following surgical procedures were performed: 47 (49%) metatarsal head resections, 16 (16.7%) bone curettages, 14 (14.6%) digital amputations, 13 (13.5%) arthroplasties, three (3.1%) arthrodesis, two (2.1%) sesamoidectomies, and one (1%) exostectomy.

In group B, 19 (95.0%) patients had positive culture result and the antibiotic regimens used were as follows: seven (35%) amoxicillin/clavulanic acid, six (30%) levofloxacin, three (15%) ciprofloxacin, two (10%) levofloxacin/clindamycin, and two (10%) vancomycin.

© 2020 MA Healthcare Ltd

Regarding the laboratory data, no significant differences were found between groups A and B: white blood cells (WBC) $8.7 \pm 2.5 \times 10^9/l$ versus $8.7 \pm 2.6 \times 10^9/l$, $p=0.944$; erythrocyte sedimentation rate (ESR) $34.5 \pm 28.2 \text{ mm/h}$ versus $34.5 \pm 30.5 \text{ mm/h}$, $p=0.998$; and C-reactive protein (CRP) $160.9 \pm 313.4 \text{ nmol/l}$ versus $287.6 \pm 550.5 \text{ nmol/l}$, $p=0.164$. The increased levels of inflammatory markers measured at the initial diagnosis of diabetic foot osteomyelitis are shown in Table 2.

Mean time-to-healing was 15.7 ± 9.2 weeks in group A and 16.4 ± 12.1 weeks in group B ($p=0.103$). The mean time-to-healing, comparing the inflammatory markers in the total sample of the study ($n=116$ patients), was 16.2 ± 9.8 weeks in patients with elevated WBC values versus 15.7 ± 9.9 weeks in patients with normalised values, $p=0.993$; 15.9 ± 8.7 weeks in patients with elevated ESR values versus 14.7 ± 9.7 weeks in patients with normalised values, $p=0.189$; and 16.3 ± 9.8 weeks in patients with elevated CRP values versus 13.9 ± 7.7 weeks in patients with normalised values, $p=0.099$.

In the antibiotic group (group B), patients with higher WBC levels had a shorter time to healing than patients with normalised values (4.0 ± 2.8 weeks versus 17.7 ± 12.0 weeks, $p=0.005$). Mean time-to-healing according to the inflammatory markers in both treatment groups are shown in Table 3.

Discussion

Our results demonstrate that time-to-healing is not associated with the value of the inflammatory markers, regardless of the treatment administered. Moreover, both groups had similar data on time-to-healing.

It could be thought that patients with systemic inflammatory responses might have a worse prognosis or more complications and, therefore, a longer time-to-healing. However, it seems that when the patient received optimal treatment for diabetic foot osteomyelitis the response was more or less the same. It is more important to focus on providing an effective treatment regime, regardless of the severity of the osteomyelitis.

Van Asten et al.¹⁰ reviewed the charts of 122 patients with diabetic foot osteomyelitis (only six patients were treated with antibiotics alone). They explained that more than one factor determines healing, and no associations were found between treatment characteristics at the initial admission and healing at the one-month follow-up for patients with diabetic foot osteomyelitis. Another study from the same group³² assessed the effectiveness of inflammatory markers to diagnose and monitor the treatment of diabetic foot osteomyelitis. They compared 24 patients with diabetic foot osteomyelitis (seven treated with antibiotics only) with 11 patients without diabetic foot osteomyelitis. They found that early diagnosis and treatment of bone infections are essential for patients with diabetic foot osteomyelitis; however, no evidence was found to support the role of

inflammatory markers in monitoring the treatment of diabetic foot osteomyelitis.

The data on elevated WBC in patients treated by antibiotic therapy is an unexpected result, as high values of WBC are expected to delay the time-to-healing. Nevertheless, Lázaro-Martínez et al.¹⁶ demonstrated that biomarkers normalise fast in patients with diabetic foot osteomyelitis treated early with antibiotic therapy. They concluded that the combination of wound healing and normalisation of inflammatory marker levels after 12 weeks suggested that diabetic foot osteomyelitis is well managed after one of the two treatments (surgery or antibiotics). Because the use of intravenous antibiotics is mandatory in a severe infection, these patients may have received an early and intensive antibiotic therapy based on the severity of the infection, which could justify why leucocytosis was associated with a shorter healing time in our study.

We cannot explain a direct relationship between elevated WBC and decreased healing time, as it is thought that the time-to-healing has multifactorial causes. A reduced healing time would be beneficial because it would decrease the chances of complications and therefore amputations. It is important to analyse the factors, such as biomarkers, that influence the healing time.

To our knowledge, this is the first study that has analysed the healing time of patients with diabetic foot osteomyelitis treated by surgical or antibiotic treatment and the influence of inflammatory markers until complete healing as a primary outcome. Earlier studies focused on other parameters and did not compare both therapeutic modalities.

Limitations

The main limitations of our study were as follows: first, the sample size of patients treated with medical therapy was small; however, patients included in this study were allocated to the proper therapy group according to the recommendations published by Lipsky.²⁶ Second, we did not have diagnostic confirmation of diabetic foot osteomyelitis by histological analysis in group B, although the combination of the probe-to-bone test and radiography has a high diagnostic validity.²¹ Finally, an intermediate or long-term follow-up of the patients was not carried out once the ulcer had healed and the involved biomarkers were not monitored in the case of further complications.

Conclusion

We do not have enough evidence to define the prognostic role of inflammatory markers in the healing time of ulcers complicated with diabetic foot osteomyelitis, regardless of the treatment administered. Early and adequate treatment of bone infection is essential in patients with diabetic foot osteomyelitis. Antibiotic therapy manages diabetic foot osteomyelitis well if they are prescribed according to the result of bone culture and severity of infection. **JWC**

practice

Reflective questions

- What is the role of inflammatory markers in diabetic foot osteomyelitis (DFO)?
- What is the role of inflammatory markers with regard to healing time in patients with DFO?
- Would an increase in inflammatory markers increase the healing time in patients with DFO?

References

- Shahbazian H, Yazdanpanah L, Latifi SM. Risk assessment of patients with diabetes for foot ulcers according to risk classification consensus of international working group on diabetic foot (IWGDF). *Pak J Med Sci* 2013; 29(3):730-734. <https://doi.org/10.12669/pjms.293.3473>
- Lavery LA, Peters EJ, Armstrong DG et al. Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83(3):347-352. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.11.030>
- Lázaro-Martínez JL, Tardáguila-García A, García-Klepzig JL. Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* (English ed.) 2017; 64(2):100-108. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2017.03.003>
- Cecilia-Matilla A, Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J et al. Histopathologic characteristics of bone infection complicating foot ulcers in diabetic patients. *J Am Podiatr Med Assoc* 2013; 103(1):24-31. <https://doi.org/10.7547/1030024>
- Malabu UH, Al-Rubeaan KA, Al-Derewish M. Diabetic foot osteomyelitis: usefulness of erythrocyte sedimentation rate in its diagnosis. *West Afr J Med* 2007; 26(2):113-116
- Ertugrul BM, Savik O, Ozturk B et al. The diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: examination findings and laboratory values. *Med Sci Monit* 2009; 15(6):CR307-CR312
- Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M et al.; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32(Suppl 1):45-74. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2699>
- van Asten SAV, Peters EJ, Xi Y, Lavery LA. The role of biomarkers to diagnose diabetic foot osteomyelitis. A meta-analysis. *Curr Diabetes Rev* 2016; 12(4):396-402. <https://doi.org/10.2174/1573399811666150713104401>
- Markanday A. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: narrative review and a suggested 2-step score-based diagnostic pathway for clinicians. *Open Forum Infect Dis* 2014; 1(2):ofu060. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofu060>
- van Asten SA, Jupiter DC, Mithani M et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein to monitor treatment outcomes in diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J* 2017; 14(1):142-148. <https://doi.org/10.1111/iwj.12574>
- Lipsky BA. Bone of contention: diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 2008; 47(4):528-530. <https://doi.org/10.1086/590012>
- Aragón-Sánchez J. Treatment of diabetic foot osteomyelitis: a surgical critique. *Int J Low Extrem Wounds* 2010; 9(1):37-59. <https://doi.org/10.1177/1534734610361949>
- Aragón-Sánchez FJ, Cabrera-Galván JJ, Quintana-Marrero Y et al. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia* 2008; 51(11):1962-1970. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1131-8>
- Karchmer AW, Gibbons GW. Foot infections in diabetes: evaluation and management. *Curr Clin Top Infect Dis* 1994; 14:1-22
- Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Quintana-Marrero Y et al. Super-oxidized solution (Dermacyn Wound Care) as adjuvant treatment in the postoperative management of complicated diabetic foot osteomyelitis: preliminary experience in a specialized department. *Int J Low Extrem Wounds* 2013; 12(2):130-137. <https://doi.org/10.1177/1534734613476710>
- Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care* 2014; 37(3):789-795. <https://doi.org/10.2337/dc13-1526>
- Embil JM, Rose G, Trepman E et al. Oral antimicrobial therapy for diabetic foot osteomyelitis. *Foot Ankle Int* 2006; 27(10):771-779. <https://doi.org/10.1177/107710070602701003>
- Senneville E, Lombart A, Beltrand E et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2008; 31(4):637-642. <https://doi.org/10.2337/dc07-1744>
- Game FL, Jeffcoate WJ. Primarily non-surgical management of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetologia* 2008; 51(6):962-967. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-0976-1>
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB et al.; Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54(12):e132-e173. <https://doi.org/10.1093/cid/cis346>
- Aragón-Sánchez J, Lipsky BA, Lázaro-Martínez JL. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? *Diabet Med* 2011; 28(2):191-194. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03150.x>
- Papanas N, Ziegler D. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. *J Diabetes Complications* 2011; 25(1):44-51. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2009.09.006>
- Kalani M, Brismar K, Fagrell B et al. Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1999; 22(1):147-151. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.1.147>
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45 Suppl S:S5-S67
- Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J et al.; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32(Suppl 1):37-44. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2698>
- Lipsky BA. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question? *Diabetes Care* 2014; 37(3):593-595. <https://doi.org/10.2337/dc13-2510>
- Aragón-Sánchez J. Treatment of diabetic foot osteomyelitis: a surgical critique. *Int J Low Extrem Wounds* 2010; 9(1):37-59. <https://doi.org/10.1177/1534734610361949>
- Malone M, Bowling FL, Garnass A et al. Deep wound cultures correlate well with bone biopsy culture in diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29(7):546-550
- Tardáguila-García A, Lázaro-Martínez JL, Sanz-Corbalán I et al. Correlation between empirical antibiotic therapy and bone culture results in patients with osteomyelitis. *Adv Skin Wound Care* 2019; 32(1):41-44. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000542527.48815.1f>
- Tone A, Nguyen S, Devemy F et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study. *Diabetes Care* 2015; 38(2):302-307. <https://doi.org/10.2337/dc14-1514>
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; 310(20):2191-2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- Van Asten SA, Nichols A, La Fontaine J et al. The value of inflammatory markers to diagnose and monitor diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J* 2017; 14(1):40-45. <https://doi.org/10.1111/iwj.12545>

Find out more about the JWC at:
www.journalofwoundcare.com



© 2020 MA Healthcare Ltd